

## IX. Antipyretica, Fiebermittel.

Eine Reihe vegetabilischer Drogen und ihrer den Alkaloiden angehörenden wirksamen Substanzen, sowie verschiedene, in der Neuzeit synthetisch dargestellte Körper, welche imstande sind, die hauptsächlichsten Fiebererscheinungen, insbesondere die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur herabzusetzen und daher vorzüglich bei den verschiedensten, mit Fieber einhergehenden Krankheiten angewendet werden.

Die hier untergebrachten Mittel schliessen sich in vieler Beziehung der vorbehandelten Gruppe der Neurotica an und gehören zu ihnen auch die als Temperantia bezeichneten, nach ihrer Wirkungsweise pag. 337 im allgemeinen geschilderten, desgleichen auch noch zahlreiche andere, in verschiedenen Gruppen, namentlich in jenen der Antiseptica (pag. 123–168) und Alterantia (pag. 368–384) abgehandelten Arzneikörper.

Die Ursache ihrer antipyretischen Action ist nicht genügend klargelegt; jedenfalls ist sie nicht bei allen die gleiche und wohl in den meisten Fällen diese Wirkung das Resultat complicirter Vorgänge. Was darüber experimentell gefunden wurde, wird bei den einzelnen Mitteln erwähnt.

Einzelnen dieser Mittel, in hervorragendster Weise der Chinarinde und ihren Alkaloiden, kommt die Eigenschaft zu, periodisch auftretende Fieberanfälle, aber auch andere, nicht vom Fieber begleitete, nach einem gewissen Typus sich manifestirende krankhafte Zufälle auf eine bisher nicht genügend ermittelte Weise zu beseitigen, sogenannte Antiperiodica oder Antitypica.

**360. Cortex Chinae, Chinarinde, Fieberrinde.** Stamm- und Ast-rinden verschiedener Arten der zur Familie der Rubiaceen gehörenden Gattung *Cinchona*, einheimisch auf den Andes von Südamerika vom 10. Grad n. Br. bis zum 19. Grad s. Br. in Höhenlagen von ca. 1200 bis 3500 Meter, cultivirt mit Erfolg in verschiedenen Gegenden Ostindiens (Nilagiri, Britisch-Sikkim, Ceylon, Java) und Amerikas (Jamaika, Bolivien).

Die von Cinchonaarten abstammenden Rinden werden als echte Chinarinden bezeichnet, die von anderen Cinchonaceen, wie von *Cascarilla*, *Remijia*, *Buena*, *Exostemma* u. a. gesammelten, zeitweise im Handel vorgekommenen und auch wohl noch hin und wieder vorkommenden Rinden als falsche Chinarinden.

Die echten Chinarinden sind anatomisch hauptsächlich charakterisirt durch vollkommen verdickte spindel- oder fast walzenförmige Bastzellen, welche zerstreut in radialen Reihen (*Cinchona Calisaya*) oder in ununterbrochenen radialen Reihen (*C. scrobiculata*) oder in radial und tangential geordneten Bündeln (*C. macrocalyx*) in der Innenrinde vorkommen, chemisch durch den Gehalt an den weiter unten angeführten Alkaloiden (Chinaalkaloiden).

Diese Charakteristik erfährt eine Einschränkung, seitdem man in der sogenannten *China cuprea* von *Remijia Purdieana* Wedd. in Neu-Granada und von *Remijia pedunculata* Triana im Stromgebiete des oberen Orinoco und Amazonas eine Rinde kennen gelernt hat, welche ihrem anatomischen Baue nach zu den falschen, in chemischer Beziehung dagegen zu den echten Chinarinden gehört, indem sie, wie *Hesse* (1871) gezeigt hat, die diesen zukommenden Alkaloide (darunter 1–2% Chinin) führt.

Nach ihrer vorherrschenden Farbe unterscheidet man die im Handel vorkommenden Chinarinden als graue oder braune, als gelbe und als rothe und bezeichnet sie sonst auch nach ihrer Provenienz, nach den Hauptstapelplätzen und Ausfuhrhäfen als: Loxa-, Huanuco-, Guayaquil-, Carthagenaa- etc. China.

Als officinelle fordert die Ph. A., in Uebereinstimmung mit der Ph. Germ., Zweig- und Stammrinden cultivirter Cinchonon, vorzugsweise solche der *Cinchona succirubra* Pav., einer im südlichen Ecuador einheimischen, besonders in Britisch-Indien, auf Ceylon, Jamaika, Java etc. cultivirten Art mit einem Minimalgehalt von 3,5% an Alkaloiden.

3–4 Dm. und darüber lange, 2–4 Mm. dicke, harte, brüchige, im Bruche ebene oder etwas kurzfasrige Röhren, welche an der Aussenfläche mit einem dünnen, weissgrauen oder graubräunlichen, grob längsrunzeligen oder oft querrissigen Periderm bedeckt, unter dem Periderm braun, auf der zimtbraunen oder braunrothen Innenfläche zart gestreift und mikroskopisch zu erkennen sind an den meist spindelförmigen, ziemlich kurzen, vollkommen verdickten und verholzten, in der Innenrinde radial zerstreuten Bastfasern.

An Stelle der früher officinellen drei Handelssorten, der grauen, gelben oder Calisaya- und der rothen Chinarinde haben die Pharmacopöen nur eine Sorte der Chinarinde aufgenommen, die Rinde cultivirter Cinchonaarten, insbesondere der am häufigsten cultivirten *Cinchona succirubra* Pav., ohne damit andere Culturrinden auszuschliessen, wenn sie nur den vorgeschriebenen Alkaloidgehalt aufweisen.

Die Culturrinden wurden aufgenommen, weil sie gegenwärtig reichlich und in bester Qualität im Handel vorkommen. Sie zeichnen sich durch erheblichen Alkaloid-, Gerbstoff- und Chinovingehalt aus und erfüllen daher alle Ansprüche, welche man derzeit an die therapeutische Leistung der Chinarinde stellt. Zudem sind sie frischer und weit sorgfältiger getrocknet als die südamerikanischen Rinden, welche oft jahrelang in den Wäldern, in den Stapel- und Hafensplätzen liegen bleiben. Deshalb sind auch aus den Culturrinden die wirksamen Bestandtheile ungleich leichter und vollständiger auszuziehen, als aus den abgelegenen südamerikanischen Rinden, indem durch die lange Lagerung, häufig unter den ungünstigsten äusseren Verhältnissen, chemische Veränderungen der wirksamen Bestandtheile zustande kommen, durch welche deren Quantität vermindert und ihre Extraction erschwert wird.

Als wichtigste Bestandtheile enthalten die Chinarinden eine Reihe von Alkaloiden, zunächst die wohl keiner echten Chinarinde fehlenden zwei: Chinin und Cinchonin, welche 1820 von *Pelletier* und *Caventou* als Bestandtheile des bereits 1811 von *Gomez* in ziemlich reiner Form dargestellten, als „Cinchonin“ bezeichneten wirksamen Principis nachgewiesen wurden. An sie schliessen sich an: das dem Chinin isomere Chinidin (*Pasteur*, Conchinin *Hesse*) und das dem Cinchonin isomere Cinchonidin, Alkaloide, die in verschiedenen südamerikanischen Chinarinden, aber besonders in ostindischen Culturrinden gefunden werden.

Als in geringerer Menge und da besonders in Culturrinden der *Cinchona succirubra* vorkommend, sind zu nennen: Chinamin (*Hesse*, 1872), das damit isomere Conchinamin (*Hesse* 1877) und das Cinchamidin (*Hesse* 1881); ferner als Bestandtheile der *China cuprea* das Cinchonamin (*Arnaud* 1881) und das Homochinin (*Howard*). Nur in einzelnen bestimmten Rinden sind noch einige andere Alkaloide nachgewiesen worden, wie das Aricin, Cusconin, Cuscamin, Paytin, Cusconidin, Cuscamidin und Paricin. Die letztgenannten drei sind amorph, alle übrigen krystallisirbar. Ausser diesen amorphen Alkaloiden kommen in den Chinarinden noch andere amorphe Basen, offenbar Umwandlungsproducte der krystallisirbaren, infolge der Trocknung der Rinde oder der bei ihrer Analyse angewendeten Operationen,

vor, und zwar nach *Hesse*: Diconchinin, der wesentlichste Bestandtheil des Chinoidins (pag. 889) und Begleiter des Chinins und Chinidins wohl in allen Chinarinden und Diconchinin, Bestandtheil des amorphen Alkaloids oder des Chinoidins von solchen Rinden, welche grössere Mengen von Cinchonin und Cinchonidin enthalten.

Der Gehalt der Chinarinden an Alkaloiden ist quantitativ sowohl wie qualitativ ausserordentlichen Schwankungen unterworfen.

Er ist zunächst abhängig von der Art der Stammpflanze. Besonders alkaloidreiche Rinden liefern: *Cinchona Calisaya* Wedd., namentlich die Varietät *Ledgeriana* (bis 12,5%), *C. Pitayensis* Wedd., *C. lancifolia* Mut., *C. succirubra* Pav. (bis 11%), *C. Hasskarliana* Miq. und Formen der *C. officinalis* L. (bis 13,5%).

Aber selbst in der Rinde einer und derselben Art wechselt der Gehalt an Alkaloiden sehr nach ihrer Entwicklungsstufe, nach der Vegetationsperiode, sowie nach verschiedenen äusseren Einflüssen: nach den Boden-, klimatischen Culturverhältnissen, Trocknung etc., wie zahlreiche Untersuchungen und Erfahrungen lehren. Auch die relativen Mengenverhältnisse der in den verschiedenen Rinden enthaltenen Alkaloide zeigen, entsprechend den eben angegebenen Verhältnissen, bedeutende Verschiedenheiten. *Moens* gruppirt auf Grund seiner umfassenden Analysen die auf Java erzielten Rinden in solche mit auffallend grossem Gehalt an Chinin (bis über 11%) neben geringen Mengen anderer Basen (*C. Ledgeriana*), in solche mit fast ausschliesslichem Cinchonin-gehalt (*C. micrantha*), in solche, welche sehr viel Cinchonidin neben viel Cinchonin, aber nur wenig Chinin enthalten (*C. succirubra*) und in solche, welche fast kein anderes Alkaloid als Chinidin enthalten (*Calisaya*-Variet.). Dazwischen gibt es Rinden, welche vorzüglich Chinin und Cinchonidin führen (*C. officinalis*), und solche, welche von allen Alkaloiden etwas haben (einige *Calisaya*- und *C. Hasskarliana*-Rinden).

Nach *De Vrij* (1878) kommen die Alkaloide in der Rinde als gerbsaure Verbindungen vor. Die frei darin vorkommende Chinasäure bedingt, dass ein Theil der gerbsauren Alkaloide sich in kaltem Wasser löst, und zwar ist die Löslichkeit der rechtsdrehenden Verbindungen grösser als jene der linksdrehenden. Der Gehalt der Chinarinden an Chinasäure wird mit 5—9% angegeben.

Sie ist denselben nicht eigenthümlich, sondern ihr Vorkommen ist auch in anderen Pflanzen (Rubiaceen, Ericaceen) nachgewiesen.

Ausserdem findet sich in der Rinde der Cinchonon und anderer verwandten Rubiaceen ein unkrystallisirbarer glykosider Bitterstoff, das Chinovin, welcher bei Behandlung mit Salzsäure in eine nicht krystallisirbare Zuckerart (Mannitan) und in die krystallisirbare, in Wasser, Aether und Chloroform unlösliche, in heissem Alkohol leicht lösliche Chinovasäure sich spaltet.

Das Chinovin kommt, von Chinovasäure begleitet, wohl in allen Theilen der Cinchonon vor, am reichlichsten in den Blättern. Die Wurzelrinde ist daran reicher als die Stammrinde, welche davon höchstens 2% liefert.

Der Gehalt der Chinarinden an einem eisengrünenden Gerbstoff, Chinagerbsäure, ist sehr verschieden. Jüngere Rinden sind daran im allgemeinen reicher. In trockenen Rinden ist die Gerbsäure durch Oxydation zum Theil in einen Farbstoff, Chinarothe, umgewandelt, welcher die gelb- bis rothbraune oder braunrothe Farbe derselben bedingt. *China rubra* ist am reichsten daran (bis 10%).

Die meisten Rinden führen ferner mehr oder weniger reichlich Stärkemehl und alle meist reichlich Kalkoxalat als Inhalt bestimmter Parenchymzellen (Krystallzellen), in Form winziger Krystalle, als sogenanntes Krystallpulver (Krystallsand). Von sonstigen Bestandtheilen der Rinden ist noch zu erwähnen etwas Harz und Wachs (Cinchocerotin); ihr Aschengehalt beträgt höchstens 3%; der Wassergehalt frischer Rinden wird von *Moens* mit 62—65% angegeben; lufttrockene Rinde enthält circa 13% Wasser.

Aus der Geschichte der Chinarinde möge folgendes hervorgehoben werden. Im Jahre 1630 soll der an Wechselfieber erkrankte Corregidor von Loxa durch den ihm von einem Indianer anempfohlenen Gebrauch der Chinarinde (*Kina-Kina*) geheilt worden

sein. Derselbe sandte 1638 auf die Nachricht, dass die Gemalin des Vicekönigs von Peru, *Conde de Chinchon*, zu Lima fieberkrank darniederliege, an deren Leibarzt *Juan de Vega* eine Partie der Rinde, durch deren Gebrauch die Gräfin genas. Aus Dankbarkeit liess sie dann einen Vorrath davon kommen und in Lima unentgeltlich vertheilen (daher der Name: Polvo de la Condesa). Den Namen der Gräfin finden wir verewigt in *Linné's* Pflanzengattung *Cinchona*.

Um 1639 kannte man die Rinde bereits in Spanien. Eine allgemeinere Verbreitung als Heilmittel erlangte sie in Europa vorzüglich durch die Jesuiten, besonders durch ihren Generalprocurator Cardinal *Juan de Lugo* (daher: Pulvis jesuiticus, P. patrum, P. cardinalis). In Deutschland trifft man sie (als China Chinae) 1669 in den Apothekertaxen von Leipzig und Frankfurt (*Flückiger*).

Die Sicherheit der Wirkung machte die Chinarinde bald zu einem wichtigen Handelsartikel. Bis zum Jahre 1775 kannte man auf den europäischen Märkten nur die Chinarinde von Loxa (Ecuador); die Forschungen und Entdeckungen von *Ruiz* und *Pavon*, *Mutis* und *A. v. Humboldt* eröffneten indess auch in den von ihnen durchforschten Gebieten Südamerikas neue Quellen für den Chinahandel und bald wurden auch in Peru, Neu-Granada und Bolivia Rinden gesammelt und dem Welthandel zugeführt.

Die Entdeckung des Chinins 1820, welches als der wichtigste Träger der fiebervertreibenden Wirkung der Chinarinde von da an immer mehr in der Medicin statt dieser selbst angewendet wurde, veranlasste, dass die Gewinnung der Rinden einen immer mehr wachsenden Umfang annahm, um der Industrie das zur Fabrication des bald unentbehrlich gewordenen Alkaloids nöthige Material zu beschaffen. In verschiedenen Ländern der alten und neuen Welt entstanden Fabriken, deren jährliche Productionsmenge an Chinin eine colossale wurde.

Der ungeheure, mit dem Vordringen der Cultur sich noch steigernde Verbrauch des Chinins weckte, angesichts der schonungslos geübten Ausbeutung der Chinagebiete in Südamerika, endlich die Sorge, es könnte in nicht zu langer Zeit der leidenden Menschheit eines der kostbarsten Heilmittel entzogen werden. Die von verschiedenen Seiten ausgesprochene Befürchtung eines möglichen Aussterbens der Chinabäume und die angeregte Idee einer Verpflanzung und Cultur derselben in anderen, klimatisch entsprechenden Ländern veranlasste endlich verschiedene Regierungen Europas, der letzteren ihre Aufmerksamkeit zu schenken.

Den Holländern gebührt das Verdienst, die Chinafrage zuerst einer praktischen Lösung entgegengeführt zu haben. Seit 1854 sind Cinchonon auf Java eingeführt und werden hier, sowie auch noch auf anderen, den Niederländern gehörenden Inseln des indischen Archipels, einige sehr werthvolle Rinden liefernde Arten sorgfältig cultivirt. Den Holländern folgten 1860—1861 die Engländer mit der Uebersiedlung und Cultur von Cinchonon in Britisch-Indien. Die Hauptpunkte der Cinchonencultur sind hier die blauen Berge (Nilagiri) in der Halbinsel Decan, woselbst bereits förmliche Chinawälder existiren, dann Britisch-Sikkim in den südlichen Vorbergen des Himalaya und die Insel Ceylon. Alle diese Culturstätten, denen sich in jüngster Zeit auch Jamaika anschliesst, führen bereits seit Jahren in immer mehr anwachsender Menge dem Handel Chinarinden zu, welche zum guten Theil reicher an Alkaloiden sind, als die aus Südamerika stammenden. Die jährliche Gesamternte an Chinarinde überhaupt kann man auf 9 bis 10 Millionen Kgrm. schätzen.

Für die Wirkung und therapeutische Anwendung der Chinarinde kommen in erster Linie die in derselben enthaltenen Alkaloide in Betracht, dann das Chinovin und die Chinagerbsäure. Von den Alkaloiden ist nur das Chinin genauer physiologisch geprüft und stehen fast ausschliesslich nur seine Salze in therapeutischer Verwendung. Die anderen Alkaloide, Nebenalkaloide (Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin), sind bezüglich ihrer Wirkung noch sehr wenig erforscht und, was in dieser Beziehung vorliegt, ist zum Theil, bei der verwirrten Nomenclatur und der dadurch bedingten Verwechslung einiger dieser Alkaloide (Chinidin, Cinchonidin), zweifelhaft.

Das Chinin erweist sich zunächst, in neutraler oder schwach basischer Lösung, wie *Binz* 1867 zuerst nachgewiesen hat, als ein sehr intensives, andere Alkaloide und neutrale Bitterstoffe weit übertreffendes, dem Strychnin am nächsten kommendes Gift für manche Protoplasmen,

besonders für jenes der grösseren Süsswasserinfusorien (Paramecium, Colpoda, Vorticella etc.), welche durch Zusatz einer 5 pro Mille enthaltenden Lösung sofort gelähmt werden und zerfliessen, selbst noch bei einer Verdünnung von  $\frac{1}{10}$  pro Mille schon nach 5 Minuten beginnende Lähmung zeigen und nach 2 Stunden bewegungslos werden. Grösseren Widerstand leisten Amöben des Salinenwassers, Euglenen, sowie Bacterien im allgemeinen.

In Bezug auf letztere fand *Buchholtz*, dass ihre Entwicklung und Reproductionsfähigkeit in der entsprechenden Nährflüssigkeit durch Chinin in einer Verdünnung von 1:200 (Flüssigkeit) aufgehoben wurde. In dieser Beziehung steht das Chinin vielen anderen Mitteln nach.

Von dieser Wirkung auf das Protoplasma niederer Organismen wird seine antizymotische und antiseptische Wirksamkeit abgeleitet. Es hemmt, respective unterdrückt verschiedene Gährungsprocesse (alkoholische, Buttersäure-, Milchsäuregährung), sowie die Fäulnis organischer Substanzen, indem es die denselben zugrunde liegenden organisierten Fermente abtödtet, dagegen hemmt es die Umbildung der Stärke in Zucker durch Ptyalin und die von Eiweiss und Pepton durch den Magensaft nicht.

Bezüglich des Einflusses des Chinins auf die Vernichtung von Krankheitserregern fand *Schmidt-Rimpler*, dass es die Fähigkeit des Secretes der Conjunctivitis diphtheritica, auf die Hornhaut eines gesunden Thieres geimpft, eine diphtheritische Entzündung hervorzurufen, vernichtet oder abschwächt und nach *Filshne* ist es imstande, die stark peptonisirende Wirkung fauliger Sputa des Lungenbrandes zu hemmen, dagegen fand *Onimus*, dass die Virulenz faulenden oder septicämischen Leichen entnommenen Blutes selbst durch starke Zusätze von Chininsulfat nicht beeinträchtigt wird. Die Vermehrung der Cholera bacillen wird durch einen Zusatz von Chininsulfat im Verhältniss von 1:5000 Nährmaterial aufgehoben (*Koch*). Die antiseptische Wirksamkeit der Chinarrinde hat bereits *Pringle* in der Mitte des vorigen Jahrhunderts hervorgehoben.

In gleicher Art wie auf das Protoplasma der Infusorien wirkt Chinin schon in sehr kleinen Mengen auf die weissen Blutkörperchen, welche unter seinem Einflusse ihre amöboiden Bewegungen einstellen, gelähmt werden. Durch grosse Dosen kann ihre Zahl im kreisenden Blute auf  $\frac{1}{4}$  und noch mehr innerhalb einiger Stunden herabgesetzt, und durch subcutane Application von Chinin ihre Auswanderung aus den Gefässen, d. h. die Eiterbildung bei der Entzündung (am Froschmesenterium) gehemmt werden (*Binz*, *Scharrenbroich* 1867, *G. Kerner*, *Appert* u. a.).

Auf der äusseren Haut sollen concentrirte Chininlösungen nach längerer Einwirkung Gefühl von Brennen und Papelbildung veranlassen. Auch werden verschiedene Hautaffectionen, welche man bei Arbeitern in Chininfabriken beobachtet, von einer Einwirkung des Chinins auf die äussere Haut abgeleitet.

Auf wunden Hautstellen erzeugt Chininsulfat in Substanz empfindlichen Schmerz, und die subcutane Application besonders von concentrirten Chinin- und Chininsalzlösungen (auch neutraler) bewirkt leicht sehr erhebliche Entzündung mit Abscessbildung oder selbst mit Nekrose der Gewebe an und um die Applicationsstelle.

Auf Schleimhäuten ist die örtliche Wirkung nur eine unbedeutend reizende. Bei interner Einführung erregt Chinin, gleich den meisten seiner Salze einen sehr intensiven, noch bei sehr starker Verdünnung deutlich wahrnehmbaren bitteren Geschmack. In kleinen Gaben stört es zunächst die Magenverdauung nicht, bei längerem Chinin-

gebrauch beobachtet man jedoch nicht selten Erscheinungen einer katarrhalischen Affection des Magens und nach grösseren Dosen zuweilen Erbrechen.

Die entfernte Wirkung des Chinins ist vorzüglich auf das Nervensystem, die Circulationsorgane und zweifellos auch auf das Blut, beziehungsweise auf den gesammten Stoffwechsel und die Körpertemperatur gerichtet.

Die Resorption des Chinins und seiner gebräuchlichen Salze erfolgt wohl von allen Schleimhäuten, sowie vom Unterhautzellgewebe, seine Elimination hauptsächlich, und zwar verhältnissmässig rasch durch die Nieren. In geringer Menge will man es auch im Schweiß, im Speichel, in der Milch, in der Galle und in den Thränen gefunden haben.

Im Harn tritt es theils unverändert auf, theils in amorpher Modification, nach *Kerner* überdies in sehr geringer Menge oxydirt als Dihydroxylochinin. Die Ausscheidung beginnt schon in der ersten halben Stunde und ist in den letzten Stunden des zweiten, selten erst im Anfange des dritten Tages beendet (*Prior* 1885). Je grösser die dem Organismus einverleibte Menge war, desto rascher erscheint es im allgemeinen im Harn. Nach *Schwenger* (1868) war nach dem Einnehmen von 0,5 Chinin dasselbe schon in 15 Minuten, nach 0,1 in 100 Minuten im Harn nachzuweisen. Die Ausscheidung dauerte nach der erstgenannten Dosis 32, nach der letztgenannten 9 Stunden. *Thau* (1868) fand, dass der grösste Theil des Chinins in den ersten 12 Stunden nach dem Einnehmen eliminiert werde, die ganze Elimination aber 48 Stunden und darüber andauert. Nach den Versuchen von *Kerner* (1870) an Gesunden (mit Chininhydrochlorid in einfacher wässriger Lösung und kohlen säurehaltigem Wasser, mit Chininsulfat in Pulv. mit Zucker in Oblat und mit Chinarinde, intern eingeführt) beginnt die Ausscheidung der leicht löslichen Salze schon nach 15–30 Minuten (Ch. hydrochl.), die der schwerer löslichen Präparate später (Ch. sulf. nach  $\frac{3}{4}$ , Cort. Chinae nach 6 Stunden). Die Elimination ist in den ersten 6–12 Stunden am stärksten. Noch nach 72 Stunden waren (nach dem Einnehmen der Chinarinde) Chininspuren durch Fluorescenz nachweisbar. Nahezu das ganze Chinin (90–95%) fand sich im Harn wieder vor; in den Fäces war nur nach Einnehmen von Chinintannat und nach Cort. Chinae ein Gehalt an Chinin nachweisbar. Gleichzeitige Einführung von Kohlensäure scheint die Resorption zu begünstigen. Auf die Elimination haben Krankheiten einen wenn auch nicht genauer erkannten Einfluss. So fand *Welikowski* (1877) bei Typhuskranken einen Ausfall an ausgeschiedenem Chinin, der bis nahezu 24% betragen kann. Ob derselbe bedingt ist durch eine chemische Umwandlung oder durch ein längeres Zurückbleiben des Chinins im Körper, ist nicht eruiert.

Wahrscheinlich stehen mit einer verstärkten Elimination durch die Nieren in Verbindung die nach grösseren Chinindosen zuweilen beobachteten Erscheinungen der Reizung an den Harnorganen: Gefühl von Druck in der Blasegegend, schmerzhaftes Harnlassen, Blasenkatarrh, Albuminurie.

Verschiedene, bei manchen Individuen nicht selten selbst nach der internen Einverleibung kleiner Gaben (0,1 und weniger) auftretende Hautaffectionen, wie ein scharlachähnliches, mitunter von Fiebererscheinungen begleitetes Exanthem, Schwellung im Gesichte oder an anderen Körpertheilen, Purpura haemorrhagica, Roseola, Ekzem u. a., stehen vielleicht mit einer Elimination durch die Haut im Zusammenhang. Dieselben verlieren sich nach dem Aussetzen des Mittels rasch.

Seitens der Centralapparate des Nervensystems treten beim Menschen nach etwas grösseren Dosen (ca. 1,0–2,0) Gehirnerscheinungen, der sogenannte Chininrausch (Cinchonismus), auf: Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Eingenommensein des Kopfes, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, zuweilen rauschartiger Zustand mit Verwirrung der Ideen, Unsicherheit der Bewegungen, Zittern und Zuckungen

in den Gliedmassen, manchmal Uebelkeit und Erbrechen, Abgeschlagenheit, Schläfrigkeit, Betäubung.

Diese Erscheinungen verlieren sich gewöhnlich in wenigen Stunden (meist in 6—12 Stunden); am längsten pflegt die Schwerhörigkeit zu dauern.

In einem Selbstversuche trat bei *Thau*,  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Einnehmen von 2,0 Chininsulfat in Lösung nüchtern, Gefühl von erhöhtem Wohlbehagen und grosser Hang zur Fröhlichkeit, etwas später auffallende Abnahme der Tastempfindlichkeit und Dämpfung der Schallwahrnehmung ein; eine Stunde nach dem Einnehmen: Schwindel, Ohrensausen, Uebelkeit, Halbschlummer, aus diesem aufgeweckt Taumeln, Erbrechen, 4stündiger apathischer Zustand, dann vollständige Herstellung.

Nach sehr grossen Dosen hat man zuletzt Sopor, Koma, zuweilen Delirien und Convulsionen beobachtet und selbst den Tod im Collaps eintreten gesehen. In Genesungsfällen nach schweren Vergiftungen mit Chinin bleiben zuweilen functionelle Störungen der Sinnesnerven zurück, besonders Taubheit, Amblyopie und Amaurose, mehrtägige Stummheit u. a.

Es sind ziemlich zahlreiche Fälle schwerer, selbst letaler Chininvergiftungen in der Literatur angeführt. Meist handelte es sich um medicinale Vergiftungen durch Verwendung zu grosser Dosen, dann auch durch Verwechslung mit anderen ähnlich aussehenden Arzneimitteln (z. B. mit Mittelsalzen). Manche davon sind allerdings zweifelhaft, insofern als schwere Krankheitscomplicationen bei ihnen in Frage kommen.

Aus neuerer Zeit (1885) ist ein Fall von tödtlicher Vergiftung mit 12,0 Chininsulfat (in Solut.) bei einem Gesunden bekannt geworden (*Baills*), veranlasst durch Verwechslung mit Bittersalz. Mehrere letale Vergiftungen mit Chinin bei Kranken sind von *Th. Husemann* (1885) zusammengestellt. Auch Chinoidin hat in einem Falle den Tod eines 10jährigen Kindes veranlasst.

Von den nach grossen Chingaben zurückbleibenden Störungen hat besonders die Chininamurose in neuerer Zeit eine grössere Beachtung gefunden. Dieselbe charakterisirt sich durch ihr plötzliches Eintreten und das vollständige Erlöschen der Lichtempfindung bei maximaler Pupillenweite. Stets ist sie von Taubheit begleitet, welche aber gewöhnlich schon nach Stunden oder Tagen vergeht, während jene wochen- und monatelang andauern kann.

Uebrigens ist die Empfindlichkeit gegen Chinin individuell sehr verschieden, indem manche Personen schon nach einer Gabe von 0,5 bedeutend afficirt werden, während andere auch das 4fache davon vertragen, ohne bedeutende Störungen zu zeigen. Fieberkranke vertragen im allgemeinen weit höhere Gaben als Gesunde.

Bei schweren Vergiftungen mit Chinin empfiehlt *Binz* Einleitung der künstlichen Athmung mit rhythmischem Druck in der Herzgegend, um auch auf dieses Organ einen kräftigen mechanischen Reiz auszuüben, ferner das heisse Vollbad mit kalten Begiessungen, intern starken heissen Kaffee oder Thee.

Bei Hunden und anderen Säugern treten nach entsprechenden Dosen ähnliche Vergiftungserscheinungen wie beim Menschen auf. Bei ersteren kommt es nach grossen, subcutan beigebrachten Dosen von Chinin (Chinoidin und Cinchonin) zunächst zur Salivation, worauf Unruhe und ein eigenthümliches Benehmen der Thiere folgt, welches schliessen lässt, dass sie bei verminderter Sinneswahrnehmung unter dem Einflusse von Hallucinationen stehen und schliesslich der Tod unter heftigen Convulsionen eintritt (*Bernatzik* 1867). Bei Kaninchen beobachtet man nach tödtlichen Mengen Unsicherheit der Bewegungen, schwankenden Gang, Zittern und, wie auch an Fröschen, Abnahme der Sensibilität an den Gliedmassen und Lähmung der Hinterbeine.

*Rochefontaine* (1883) fand als tödtliche Gabe von Chininsulfat bei subcutaner Application für einen Frosch 0,025 (in 2—3 Tagen), für ein Meerschweinchen 0,2 (in ca. 1 Stunde), für ein Kaninchen 1,0 (in  $2\frac{1}{2}$  Stunden), für einen 12 Kgrm. schweren Hund 2,0—2,5 (in ca.  $2\frac{1}{2}$  Stunden). Cinchoninsulfat erwies sich als weniger giftig.

Nach *Laborde, Dupuy, Coletti* u. a. ruft Cinchonidin und Cinchonin (nach *Rochefontaine* auch Chinin) bei Warmblütern in letalen oder nahezu letalen Gaben epilepti-

forme Krämpfe hervor und *Albertoni* und *Palmerini* beobachteten (1878) bei therapeutischen Versuchen im Irrenhause zu Siena, dass das erstgenannte Alkaloid in grösseren Dosen auch bei Menschen epileptogene Wirkung zeige, dass seine Anwendung bei Epileptikern die Zahl der Anfälle steigere. Da von anderen auch beim Chinin und Chinidin eine ähnliche Wirkung beobachtet wurde, leiten sie daraus die Contraindication für die Anwendung der Chinapräparate bei Epileptikern ab. *Albertoni* (1883) nimmt an, dass das Cinchonidin einerseits die Beziehungen zwischen den sensiblen und motorischen Nerven unterbreche und andererseits im hohem Grade die motorischen nervösen Elemente zu erregen imstande sei und so Krämpfe erzeuge.

Was die Wirkung des Chinins auf die Circulationsorgane anbelangt, so beobachtet man nach kleineren Gaben beim Menschen, wie bei Säugethieren eine Zunahme der Pulsfrequenz und gleichzeitig eine Steigerung des Blutdrucks, während grössere Dosen (beim Menschen von 1,0 an) ein Sinken der Pulsfrequenz und des Blutdrucks verursachen.

Ueber das Zustandekommen dieser Erscheinungen sind die Ansichten nicht übereinstimmend. Aber wahrscheinlich handelt es sich um eine erregende, respective herabsetzende und lähmende Wirkung auf die motorischen Ganglien des Herzens und vielleicht auch auf den Herzmuskel selbst. Bei Fröschen kommt es nach grösseren Dosen meist sofort zur Verlangsamung der Herzaction und schliesslich zum diastolischen Herzstillstand.

Bei Gesunden ist die Abnahme der Pulsfrequenz eine nur unbedeutende, bei Fiebernden dagegen eine oft sehr beträchtliche.

Sie folgt bei letzteren der Abnahme der Körpertemperatur nach, so dass die Pulsfrequenz zu sinken beginnt, wenn die Temperatur bereits niedriger geworden ist, der tiefste Stand der ersteren in der Regel später eintritt, als der tiefste Stand der Temperatur und dass auch das Wiederansteigen der Pulsfrequenz dem der Temperatur nachfolgt (*Liebermeister*).

Die Athmung wird durch grössere Chinindosen verlangsamt und abgeschwächt, durch sehr grosse gelähmt.

Bei Fröschen und Warmblütern tritt nach letalen Dosen eher Respirations- als Herzstillstand ein (*Heubach*) und ist daher in erster Reihe Lähmung der Athmung Todesursache.

Ueber den Einfluss, welchen Chinin auf den Stoffwechsel übt, sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, ohne dass dieselben bisher zu einem völlig befriedigenden Abschlusse geführt haben. Fast allgemein wird angenommen, dass unter der Einwirkung des Chinins eine Verlangsamung des Stoffwechsels zustande kommt, und es liegt nahe, mit dieser Action des Alkaloids die nach grösseren Dosen desselben meist eintretende Herabsetzung der Körpertemperatur in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Bei Thieren (Hunden, Katzen) fanden *v. Böck* und *Bauer* (1874), dass Chinin nach kleinen Gaben die Kohlensäure-Abgabe vermindert, nach grossen dagegen vermehrt durch Hervorrufung heftiger Convulsionen, welche einen stärkeren Verbrauch stickstoffreicher Verbindungen nach sich ziehen. Bei Menschen, wo Chinin auch in grossen Gaben keine Krämpfe erzeugt, bedinge es wohl stets eine Verminderung des Stoffumsatzes. *Strassburg* (1874) konnte weder bei fieberfreien, noch bei fiebernden Kaninchen eine Abnahme der ausgeathmeten Kohlensäure nachweisen. *Buss* (1878) beobachtete bei gesunden Menschen nach 1,0 Chinin eine geringe Verminderung der Kohlensäureausscheidung, während bei fiebernden dieselbe bis 30% betrug.

Auch bezüglich des Verhaltens der stickstoffhaltigen Harnbestandtheile harmoniren die Angaben nicht. Eine grössere Anzahl von Beobachtern hat eine Abnahme des Harnstoffes unter dem Einflusse des Chinins gefunden, andere nicht. Eine Herabsetzung der Harnsäure-Ausscheidung um 20% nach 1,2 Chinin bei gesunden Menschen wird von *H. Ranke* (1858) angegeben und *Kerner* (1870) constatirte nach dem Einnehmen von 1,66 Chininhydrochlorid eine Abnahme an sämtlichen stickstoffhaltigen Excreten des Harns um 24%, eine solche der Schwefelsäure um 39%, während die Wassermenge des Harns etwas zugenommen hatte; eine geringere Abnahme dieser



Ausscheidungen (12%, respective 9%) resultirte nach fortgesetztem Einnehmen kleinerer Chinindosen.

Als Resultat von Selbstversuchen und Versuchen am Hunde fand *Prior* (1885) eine durch Chinin neben einer durchschnittlichen Vermehrung der Harnmenge um 11,65% bewirkte durchschnittliche Abnahme der Ausscheidung von Harnstoff um 19,60%, von Harnsäure um 72,20%, von Kochsalz um 9,06%, von Schwefelsäure um 33,7 und von Phosphorsäure um 23,38%. Diese Abnahme steigert sich proportional der eingeführten Chininmenge. Da sich nachweisen liess, dass die verminderte Stickstoffausscheidung durch den Harn weder Folge ist einer durch das Chinin verzögerten oder gestörten Eiweissaufnahme im Darm, noch einer Behinderung in der Ausscheidung der Stoffwechselproducte, so kann nur an eine durch das Chinin bewirkte Beschränkung des Stoffzerfalles gedacht werden, und zwar bleiben die Oxydationsvorgänge noch 2 Tage lang beschränkt, um mit beendeter Elimination des Chinins allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. Die vermehrte Diurese leitet *Prior* von einer directen Reizung der harnabsondernden Organe ab.

Was die Wirkung des Chinins auf die Körpertemperatur anbelangt, so beobachtet man nach kleinen Gaben nicht selten eine Zunahme, nach grossen Gaben in der Regel eine Abnahme derselben, und zwar ist diese letztere bei gesunden Menschen und Warmblüthern eine nur unbedeutende, bei Fiebernden dagegen meist eine mehr oder weniger erhebliche.

Die bei Fiebernden, zuweilen unter Ausbruch von reichlichem Schweiss bewirkte Abnahme der Temperatur beginnt meist schon einige Stunden nach der Einverleibung des Mittels und nach ca. 8—12 Stunden ist der tiefste Stand erreicht, worauf sie wieder allmählich zu steigen beginnt; doch ist durchschnittlich noch am zweiten Tage ein etwas tieferer Stand der Körpertemperatur nachweisbar (*Liebermeister*). Auf die Grösse des Temperaturabfalles, welche in manchen Fällen nur einige Zehntelgrade beträgt, in anderen dagegen bis 3 Grad und selbst darüber erreichen kann, haben verschiedene Umstände einen wesentlichen Einfluss. Ausser dem Alter, der Constitution etc. des Kranken, der Grösse der Gabe und der Form, in welcher das Chinin eingeführt wird, kommt hier besonders der Einfluss der Tageszeit und die Krankheit in Betracht. Was die erstere anbelangt, so lehrt die Beobachtung, dass die antipyretische Wirkung des Chinins am Morgen grösser ist als abends, dass sie hauptsächlich mit der spontanen Morgenremission zusammenfällt. Daraus ergibt sich die Regel, das Mittel, um möglichst starken antipyretischen Effect zu erzielen, so darzureichen, dass seine Wirkung zur Zeit der niederen Tagescurve, also in der Zeit von Mitternacht bis morgens, stattfindet, daher mit Berücksichtigung der Erfahrung, dass die stärkste Wirkung des Alkaloids durchschnittlich 8—12 Stunden nach seiner Einführung zu erfolgen pflegt, es am zweckmässigsten erscheint, das Mittel in den späten Nachmittags- oder frühen Abendstunden, etwa von 3—7 Uhr, zu reichen (*Liebermeister*).

Von den Malariafiebern abgesehen, gegen welche Chinin als bisher unübertroffenes sogenanntes Specificum wirkt, ist von den übrigen acut fieberhaften Krankheiten der Abdominaltyphus, bei welchem die antipyretische Wirkung dieses Mittels am entschiedensten hervortritt, während verschiedene andere Krankheiten, wie Rheumatism. artic. acutus, Miliar-Tuberculose, Meningitis cerebrospinalis epidem. etc., nach den Erfahrungen *Liebermeister's* zuweilen eine grosse Resistenz dem Mittel gegenüber bieten. Im allgemeinen gilt nach diesem Autor, dass Chinin um so sicherer eine deutliche Wirkung erwarten lässt, je mehr das Fieber einer Continua mit normalen Tagesschwankungen entspricht, während die Wirkung weniger sicher zu sein pflegt in Fällen, wo das Fieber spontan starke Remissionen oder Intermissionen macht.

In sehr seltenen Fällen hat man eine conträre Wirkung des Chinins beobachtet, indem statt Abfall der Temperatur zunächst ein selbst beträchtliches Ansteigen derselben unter Schüttelfrost eintrat (*Lichtenstern* 1884, *Merckel* 1885).

Verschiedene Thatsachen sprechen für die Richtigkeit der Annahme, dass die erörterte Wirkung des Chinins auf den Stoffwechsel und die Körpertemperatur im causalen Zusammenhange stehe mit dem Einflusse, den dasselbe auf das Blut und die Gewebe überhaupt ausübt, indem es die daselbst stattfindenden chemischen Vorgänge beeinträchtigt.

*Binz* hat im Anschluss an die von ihm constatirte Einwirkung des Chinins auf das Protoplasma (pag. 878) gezeigt, dass dieses Alkaloid die Sauerstoffreaction von Eiter

und Pflanzenprotoplasma auf Guajakinctur hemmt und nach den Versuchen von *Zuntz* (1867) verzögert Chinin die (aus Oxydationsvorgängen resultierende) Säurebildung im Blute. Nach *Binz* wird schon durch sehr kleine Mengen Chinin die Eigenschaft des Hämoglobins, den Sauerstoff von ozonhaltigem Terpentinöl auf Guajakinctur zu übertragen, gehemmt oder gänzlich aufgehoben, wie *Rosbach* (1872) annimmt dadurch, dass das Alkaloid den Sauerstoff fester an das Hämoglobin bindet, so dass dieser nicht so leicht wie sonst zu Oxydationsprocessen dienen könne.

Hierher gehört auch die von *Manassein* (1872) gemachte Beobachtung, wonach die bei verschiedenen Thierarten im Fieber verkleinerten rothen Blutkörperchen nach entsprechenden, das Leben noch nicht gefährdenden Chinindosen ihre ursprünglichen Dimensionen annehmen. Da im lebenden Thiere und im entleerten Blute der Zutritt von Sauerstoff die Blutkörperchen gleichfalls vergrößert, glaubt *Manassein* schliessen zu dürfen, dass das Chinin (wie andere Antipyretica) die im Fieber gesteigerte Abgabe des Sauerstoffes an die Gewebe unmittelbar hindere.

Chinin hebt ferner die Phosphorescenz lebender Organismen auf und hemmt nach *Binz* die postmortale Temperatursteigerung.

Wie die besonders bei pathologischer Vergrößerung, aber auch, wie von verschiedenen Seiten experimentell nachgewiesen wurde, an gesunden Thieren durch Chinin herbeigeführte Verkleinerung der Milz zustande kommt, ob es sich hiebei um eine direct erregende Wirkung auf die contractilen Fasern (*Mosler, Landois*) oder um eine Einwirkung auf die farblosen Blutkörperchen und auf die chemischen Vorgänge in der Milz (*Binz*) handelt, ist nicht vollständig aufgeklärt.

Von einer Erregung der glatten Muskelfasern hat man auch die nach Chinin beobachtete Verstärkung der Darmperistaltik, sowie Anregung von Contractionen des Uterus erklärt.

Die wehenerrigende Wirkung des Chinins ist zuerst von *Monterverdi* (1872) beobachtet, aber vielfach bezweifelt worden. Neuere Beobachter bestätigen ihr Stattfinden bei zarten, nervösen, empfindlichen Individuen und scheint dieselbe mit der von *Schlesinger* und *Oser* ermittelten Thatsache, dass Anämie die Erregbarkeit des Uterus steigere, im Zusammenhange zu stehen. *A. Mullan* empfiehlt (1885) Chinin als wehenbeförderndes Mittel. In Dosen von 0,12 aufwärts soll es in 20–30 Minuten kräftige, nicht wie nach Ergotin anhaltende, sondern intermittirende Wehen wie bei normaler Wehenthätigkeit erregen.

Nach *Dellhil* (1881) sollen Arbeiterinnen in Chininfabriken, welche beim Einfüllen der Flaschen dem Chininstaub ausgesetzt sind, häufig an Metrorrhagien leiden und die Fähigkeit verlieren, ihre Früchte auszutragen.

**Therapeutische Anwendung.** Die grösste Bedeutung haben die Chininpräparate als Mittel zur Bekämpfung der verschiedenen, auf Malaria-Infection zurückgeführten Erkrankungen, in erster Linie bei den verschiedenen Formen von Malaria-Intermittens, wo sie in Bezug auf Sicherheit der Heilwirkung von keinem anderen bisher bekannten Arzneimittel ersetzt werden können.

In Malariagegenden erweisen sie sich, gleich verschiedenen Präparaten der Chinarinde selbst (Tinctura, Vinum etc.), auch in prophylaktischer Hinsicht wirksam. Ihre antipyretische Wirksamkeit manifestirt sich übrigens auch bei anderweitigen, nicht auf Malaria-Infection beruhenden intermittirenden Affectionen, wie besonders bei Neuralgien und Neurosen.

Demnächst steht ihre Anwendung als Antipyretica bei den verschiedensten acut fieberhaften Krankheiten, sowie als Antizymotica gegen Heufieber, sowohl örtlich (*Helmholtz, Binz, Frickhofer, Busch*) als auch örtlich und intern (*Wymann*), gegen epidemische Grippe (intern; *Carrière*), Keuchhusten (intern und extern: *Binz, Rindfleisch, Hesse, R. Pick, Lasinsky, Rapmund, Heubner* u. a., siehe w. unten), Cholera, Kindercholera etc.

Auch als *Tonica* und *Stomachica*, nach Art der Bittermittel (pag. 211), werden die Chininpräparate oft mit Nutzen gebraucht, doch pflegt man hier vielfach Zubereitungen der Rinde (*Extractum*, *Tinctura*, *Vinum* etc.) den Vorzug zu geben, welche auch (*Cort. Chinae in pulv.*, *Decoetum*, *Infusum* etc.) als *Adstringentia* und *Antiseptica* vorwiegend in externer Anwendung stehen.

Von sonstiger Verwendung der Chininpräparate verdient jene gegen *Leukämie* (*Mosler*, *Hewson*) und gegen verschiedene, nicht typische Nervenkrankheiten, wie *Neuralgien*, *Chorea*, *Epilepsie*, *Erwähnung*.

#### a) Die Chinarinde und ihre pharmaceutischen Präparate.

Sie werden gegenwärtig kaum mehr als *Antitypica*, sondern nur zur *Nacheur* bei *Intermittens* oder als *Tonica*, *Adstringentia* und *Antiseptica* benützt.

*Cortex Chinae*, Chinarinde, intern am häufigsten noch im *Decoet* oder im *Infus.* (mit Wasser oder Wein) zu 5,0—15,0—30,0 auf 200,0—300,0 *Col.* Extern in *Pulv.* als Bestandtheil von *Zahnpulvern* (*Pulvis dentifric. niger Ph. A.*), *Zahnlatwergen*, *Streupulvern* (mit *Carbo*, *Myrrha* etc.), *Kataplasmen*, im *Decoet* (1:10—20 *Col.*) zu *Colut.* und *Gargarismen*, *Inject.*, *Clysmen*, *Umschlägen* etc.

Präparate: 1. *Extractum Chinae*, *Chinaextract*, *Ph. A.* Bei gewöhnlicher Temperatur bereitetes wässriges, trockenes *Extract* aus der officinellen *Culturrinde*.

Intern zu 0,5—1,0—2,0 p. dos. mehrmals tägl., bis 10,0 p. die in *Pillen*, *Mixt.*, *Pulv.* Extern zu *Zahnmitteln*, *Colut.*, *Gargarismen*, *Injectionen*, *Clysmen*, *Haarpomaden*.

*Ph. Germ.* hat ein wässriges dünnes *Extract*, *Extractum Chinae aquosum*, sowie ein alkoholisches trockenes *Extract*, *E. Chinae spirituosum*.

2. *Tinctura Chinae composita*, *Elixir roborans Whytii*, *Zusammengesetzte China-Tinctur Ph. A. et Germ.*

Nach *Ph. A.* *Digest-Tinctur* aus *Cort. Chinae* 3, *Rad. Gentianae*, *Cortex Fr. Aurant. aa.* 1, *Spir. Vini dil.* 18, *Aqua Cinnam. simpl.* 6. (Nach *Ph. Germ.* *Macerat-Tinctur* aus *Cort. Chinae* 6, *C. Fr. Aur.*, *Rad. Gent. aa.* 2, *Cort. Cinnam.* 1, *Sp. Vin. dil.* 50.)

Intern zu 1,0—3,0 p. dos., mehrmals täglich, bis 30,0 p. die, für sich oder als *Zusatz* zu *Mixturen*.

*Tinctura Chinae*, *Chinarindentinctur*, *Ph. Germ.* (*Macerat.-T.* aus *Cort. Chinae* und *Spir. Vini dilut.* im Verhältnisse von 1:5).

3. *Vinum Chinae*, *Chinawein*, *Ph. A.*

*Macerationstinctur* aus 1 Th. *Chinar.* mit einem Gemenge von 20 Th. *Malagawein* und 1 Th. *Cognac*.

4. *Vinum Chinae ferratum*, *Eisenhaltiger Chinawein*, *Ph. A.*

*Filtrirte Auflösung* von 2,5 *Chininum ferrocitricum* in 500,0 *Vinum Malagense*.

Beide intern als *Roborans*, zumal bei *Anämischen*, wie *Tinct. Chinae comp.*

## b) Chinaalkaloide und ihre Salze.

1. Chininum sulfuricum, Ch. sulfuricum basicum, Schwefelsaures Chinin, Chininsulfat, Ph. A. et Germ. Zarte, nadelförmige, weiche, weisse, seidenglänzende Krystalle von sehr bitterem Geschmacke, in trockener Luft leicht verwitternd, in feuchter Luft Feuchtigkeit anziehend, in heissem Weingeist nicht schwer, schwieriger in heissem Wasser (ca. 25 Th.), in kaltem Wasser sehr wenig (ca. 800 Th.) löslich, fast unlöslich bei gewöhnlicher Temperatur in Aether und alkoholfreiem Chloroform.

Die wässerige und alkoholische Lösung reagirt neutral und zeigt erst nach Zusatz eines Tropfens verdünnter Schwefelsäure Fluorescenz.

Das am häufigsten verwendete, allerdings auch am meisten verfälschte Chininpräparat.

Intern in kleinen Gaben, z. B. als Tonicum, zu 0,03—0,1 p. dos. m. tägl., in grösseren Gaben als Antitypicum bei Malariaerkrankungen, im allgemeinen zu 0,5—2,0 (bei einfachen Intermittensformen zu 0,6 bis 1,2) in der Apyrexie auf einmal oder in getheilten Dosen; nach Beseitigung der Fieberanfälle, sowie zur Bekämpfung der Malaria-Cachexie und ihrer Begleiter: Hydrops, Milztumor etc. zu 0,05—0,1 p. d. m. tägl.; als Antipyreticum in grossen Gaben zu 1,0—3,0 auf einmal oder in getheilten Dosen binnen  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden.

Nach *Liebermeister* ist zur Erzielung einer starken antipyretischen Wirkung bei Erwachsenen eine Gabe von 1,5—3,0 erforderlich, welche auf einmal oder abgetheilt im Verlaufe von  $\frac{1}{2}$  bis höchstens 1—2 Stunden verabreicht wird. Die Dosis wird niemals vor Ablauf von 24 Stunden und in der Regel erst nach 48 Stunden wiederholt.

Bei Kindern als Antipyreticum nach *Förster* (1881) pro dosi von 1—2 J. zu 0,4—0,8; von 2—6 J. 0,5—1,0; von 6—10 J. 0,6—1,25; von 10—14 J. 0,75—1,5.

Man verordnet es in Pulvern (in Oblaten), Pillen, Pastillen, Dragées, Chocolaten, am besten in wässriger Lösung unter Zusatz von etwas Säure oder mit Milch (0,05 Chininsulfat geben nach *Ewald* mit 30,0 Milch eine fast geschmacklose Mischung).

Extern im allgemeinen nicht häufig, als Zusatz zu Schnupfpulvern (gegen Migräne, Gesichtsneuralgien), zur Insufflation in den Larynx und in die Trachea (bei Keuchhusten), zu Salben und Haarpomaden (0,5—1,0 : 25,0 Salbengrundlage), in Suppositorien (Wechselfieber), in sehr verdünnter Solution zu Injectionen in die Nasenhöhle (Heufieber), in die Urethra (bei Gonorrhoe, 1% Solut., *Haberkorn*) und Blase (bei putrider Cystitis), zu Clysmen (0,5—1,0—2,0 je nach der speciellen Indication, mit etwas Tinct. Opii) in Fällen, wo das Mittel intern nicht anwendbar ist (nach *Liebermeister* gleich der Application in Suppositorien fast so wirksam wie bei interner Einführung), zu Collyrien (bei diphtheritischer Conjunctivitis), in zerstäubter Form zu Inhalationen (bei intermittirenden Hustenanfällen nach *Fieber*). Zur hypodermatischen Anwendung durch andere Chinasalze (siehe die zunächst folgenden) zu ersetzen.

2. Chininum bisulfuricum, Chininum sulfuricum neutrum, Saures schwefelsaures Chinin, Chininbisulfat, Ph. A.

Weisse, glänzende, wohlausgebildete rhombische Prismen von saurer Reaction und bitterem Geschmack, an der Luft etwas verwitternd, in destillirtem Wasser leichter (in 11 Th.) als in Weingeist (in 30 Th. conc.) löslich. Die wässerige, sauer reagirende Lösung fluorescirt blau.

Intern in Gabe und Form wie das Chininsulfat. Wegen leichter Löslichkeit in Wasser für flüssige Arzneiformen, z. B. Mixturen, das geeignetste Chininsalz. Aus diesem Grunde auch für die hypodermatische Application zweckmässiger als das Chininsulfat.

3. *Chininum hydrochloricum*, *Ch. muriaticum*, Chlorwasserstoffsäures Chinin, Chininhydrochlorid, Ph. A. et Germ. Weisse, seidenglänzende, nadelförmige, bei gewöhnlicher Temperatur luftbeständige, sehr bitter schmeckende Krystalle, welche in circa 34 Th. Wasser, viel leichter in Weingeist, in 3 Theilen conc. Alkohols und 9 Theilen Chloroform löslich sind. Die neutral reagirenden Lösungen fluoresciren nicht.

Besonders von *Binz* empfohlen wegen seiner besseren Löslichkeit, der grösseren Haltbarkeit seiner wässrigen Lösungen, die nicht so leicht Schimmelbildung zeigen, wie jene von Chin. sulf., und weil es in der gleichen Dosis 8–9% mehr Chinin als dieses enthält, daher auch wirksamer ist.

Intern in Gabe und Form wie Chin. sulf. Von *Binz* besonders empfohlen gegen Keuchhusten, am besten einmal des Abends soviel Decigramme, als das Kind Jahre zählt. Extern zu Augenwässern (1% Solut.), Inhalationen (1/2% Sol.) und Insufflationen in den Kehlkopf und die Trachea (Ch. hydrochl. 0.01–0.015, Natr. bicarbon. 0.015, Gum. Arab. 0.25 p. dos.) gegen Keuchhusten (*Letzerich*, *Binz*), zur hypoderm. Application in Fällen, wo grössere Chinindosen angezeigt sind, mit Zusatz von Salzsäure als *Chininum bihydrochloricum* (Chinin. hydrochloric. 5.0. Solve ope Acid. hydrochl. dilut. 2.0 in Aq. destill. 8.0. Eine *Pravaz'sche* Spritze = ca. 0,5 Chin. hydrochl. = 0,4 Chinin. pur., *Bernatzik* 1867).

*Chininum bihydrochloricum*, *Ch. bimuriaticum*, in weissen, nadelförmigen, in Wasser und Weingeist löslichen Krystallen, wird zu hypodermatischer Application zumal bei Pertussis (*Laubinger* 1896) empfohlen.

*Chininum bimuriaticum carbamidatum*, Salzsäures Harnstoff-Chinin, ein Doppelsalz von Chinin und Harnstoffhydrochlorat mit einem Gehalte von 69% des ersteren; harte, farblose vierseitige Prismen, welche in der gleichen Menge Wasser und auch in Alkohol leicht löslich sind, zur hypodermat. und auch internen Anwendung von *Drygins* (1878) empfohlen.

*Chininum hydrobromicum*, *Ch. hydrobromatum*, Bromwasserstoffsäures Chinin, Chininhydrobromat, in weissen, perlmutterglänzenden, leicht in Alkohol, weniger leicht in Wasser (1:40–60) löslichen Krystallen, wurde ausser als Antipyreticum und Antipyreticum, auch als sehr wirksames Antineuralgicum, gegen nervöses Erbrechen, gegen Nachtschweisse Schwindsüchtiger etc. empfohlen. *Maximovitsch* (1885) rühmt dieses Salz, sowie *Ch. bihydrobromicum* besonders wegen der ausgezeichneten sedativen Wirkung. Intern zu 0,2 p. d., 0,4–0,8 p. die (in zwei Dosen getheilt); extern: hypodermatisch in Sol. 1:10, und zwar 1,0 Ch. hydrobr., 2,5 Spirit. Vini conc., 7,5 Aq. dest., davon 2 Spritzen = 0,2 Chininhydrobromat. Soll keine Abscesse erzeugen (*Gubler*).

4. *Chininum ferro-citricum*, Citronensäures Eisenchinin. Ph. A. et Germ. Glänzende, durchscheinende Blättchen von rothbrauner Farbe, bitterem und eisenhaftem Geschmack, in Wasser langsam, aber in jedem Verhältnisse, in Weingeist wenig löslich. Der Gehalt des Doppelsalzes an Chinin beträgt ca. 10%, an Eisen 30%.

Man erhält es durch 48stündige Digestion von 3 Th. gepulv. Eisens in einer Lösung von 6 Th. Citronensäure in 500 Th. Wasser, Eindicken des Filtrats zur Syrupconsistenz und Mischen mit 1 Th. frisch gefällten Chinins, welches durch Zersetzen von 1,35 Th. in Wasser mit Hilfe verdünnter Schwefelsäure gelösten Chininsulfats mittelst Natronlange bereitet wurde. Nach vollständiger Lösung des Chinins wird die Masse auf einer Glastafel in dünner Schichte ausgetrocknet.

Ein schwach styptisch wirkendes Eisenpräparat, welches die Wirkungen des Eisens mit jenen des Chinins vereinigt. Nur intern zu 0,05—0,2, ad 0,5 p. dosi, 2—4mal tägl. in Wein, Syrup, Pillen oder Mixturen bei Anämischen mit nervösen Depressionszuständen, in der Reconvalescenz nach schweren Allgemeinkrankheiten (Typhus, Wechsel- fieber etc.).

5. *Chininum tannicum*, Gerbsaures Chinin, Chinintannat, Ph. A. et Germ.

Amorphes, grau-weisses oder gelbliches, geruchloses Pulver von etwas bitterem und zusammenziehendem Geschmack. sehr wenig in kaltem Wasser (ca. 800 Th.), leichter in kochendem Wasser (ca. 30 Th.), leicht in Alkohol löslich mit 30—32% Chinin.

Die im Handel vorkommenden Präparate des Chinintannats zeigen einen verschiedenen und nicht selten einen auffallend geringen Chiningehalt; manche Proben sollen sogar vorwaltend Cinchonidin- oder Chinidintannat enthalten. Daraus erklären sich die verschiedenen Angaben über den Geschmack des Präparates (manche Proben sollen fast ganz geschmacklos sein), sowie über seine Wirksamkeit.

Trotz seiner geringen Löslichkeit in Wasser wird das Chinintannat resorbirt, wenn auch allerdings langsamer als andere Chininpräparate. Nach *Becker's*, von *Hagenbach* bestätigten Erfahrungen wirkt es besonders günstig bei Keuchhusten (2mal täglich soviel Decigramme, als das Kind Jahre zählt, am besten in einem Esslöffel voll Zuckerwasser), nach letzterem auch als Antipyreticum bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten im Kindesalter (Typhus, Scarlatina, Pneumonie u. a.), und zwar bei Kindern bis zu 1 Jahr 1,0, von 1—3 J. 1,5—2,0, von 3—5 J. 2,0, von 5—10 J. 3,0—4,0, von 10—15 J. 4,0 auf einmal oder höchstens auf zweimal mit halbstündiger Pause; nachträglich etwas Malagawein etc.

Sonst ist das Chinintannat auch gegen Diarrhöen und Nachtschweisse der Phthisiker, gegen Cholera und, in Combination mit Kalkphosphat, gegen Rhachitis der Kinder (Chin. tannic. 1, Calc. phosph., Sacchar. aa. 5, täglich 2—3mal 1 Messerspitze mit Milch oder Suppe) von *C. Lorey* (1879) empfohlen worden.

*Chininum salicylicum*, weisses, krystallinisches, in Wasser schwer lösliches Pulver, wird zu 0,1—0,5 als Antipyreticum bei Typhus und bei acutem Gelenksrheumatismus empfohlen.

**Chininum**, Chinin, Ph. A. ed. VI. Weisse, zerreibliche, leicht verwitternde Krystallmasse von sehr bitterem Geschmack, sehr wenig in Wasser (1:1670 bei 15° C., 1:900 kochendes Wasser), schwer in Glycerin (1:200), leicht in Alkohol, Chloroform, Aether löslich. Die Lösungen lenken die Polarisationssebene nach links ab; die wässrige Lösung des Chinins und seiner Salze nimmt, mit Chlorwasser und darauf mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt, eine schön smaragdgrüne Farbe an (Thalleiochinreaction). Auf Zusatz von Säuren (besonders Schwefelsäure) zeigen die Chininlösungen eine prachtvolle blaue Fluorescenz.

Chinopyrin, eine leicht lösliche Verbindung von Chinin (3 Th.) mit Antipyryn (2 Th.), zur subcutanen Anwendung bei Malaria empfohlen.

*Chininum saccharinatum*, Ch. saccharinum *Fahlberg*, eine Combination von Chinin (64%) mit Saccharin (36%), ein weisses Pulver von schwach bitterem Geschmack, der sich durch Versetzen mit gleichen Theilen Zucker ganz beseitigen lässt.

**Chinidinum**, Chinidin. Glänzende, leicht verwitternde, prismatische Krystalle, bei gewöhnlicher Temperatur in 2000 Th., bei 100° in 750 Th. Wasser löslich, in Alkohol und Aether etwas schwerer löslich als Chinin. Die stark bitter schmeckenden Lösungen lenken die Polarisationssebene nach rechts ab. Fluorescenz und Thalleiochinreaction wie bei Chinin.

**Chinidinum sulfuricum**, Schwefelsaures Chinidin, Chinidinsulfat. Sehr zarte farblose, nicht verwitternde Krystallnadeln, von bitterem Geschmack, in 100–300 Th. kalten Wassers, leicht in heissem Wasser und Alkohol löslich.

Es ist billiger als das Chininsulfat und nach den Erfahrungen in Ostindien\*), sowie nach jenen von *Wunderlich*, *Strümpell*, *Freudenberger*, *Pokay*, in hiesigen Krankenhäusern u. a. steht es diesem als Antitypicum mindestens nicht nach.

*Freudenberger* (1880) fand, dass das Chinidinsulfat im wesentlichen dieselben Nebenwirkungen zeige wie das Chininsulfat, nur soll Erbrechen auffallend häufig auftreten, was auch *Strümpell* (1878) angibt; es trete aber (nach diesem) so spät nach dem Einnehmen auf, dass eine Wiederholung der Dosis nicht nöthig wird, und die übrigen Nebenerscheinungen sollen weit geringer sein als nach Chininsulfat. Es scheint übrigens das Chinidinsulfat nicht selten mit Cinchonidinsulfat verwechselt oder dieses jenem substituirt zu werden. Für seine therapeutische Anwendung gilt das bei Chininsulfat Gesagte.

**Cinchoninum**, Cinchonin. Farblose, luftbeständige, nadelförmige oder prismatische Krystalle von stark bitterem Geschmack, sehr wenig in Wasser (1:3670 bei 20° C.; *Schmidt*), schwer in Aether (1:371) und Chloroform (1:280), leichter in conc. Alkohol (1:100) löslich. Seine Lösungen lenken die Polarisationssebene nach rechts ab; die wässrige Lösung gibt auf Zusatz von Chlorwasser und Ammoniak keine Thalleiochinreaction und, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, keine Fluorescenz.

**Cinchoninum sulfuricum**, Schwefelsaures Cinchonin. Luftbeständige, glänzende, durchsichtige, harte Prismen, bei 15° C. in 70 Th., bei 100° C. in 14 Th. Wasser, in 60 Th. Chloroform, leicht in Alkohol (1:7) löslich, fast unlöslich in Aether.

Cinchoninum jodosulfuricum wird unter dem Namen Antiseptol als Ersatz des Jodoforms empfohlen.

**Cinchonidinum**, Cinchonidin. Grosse, glänzende Prismen oder farblose Blättchen, bei 13° C. in 1680 Th. Wasser, 16,3 Th. Alkohol von 97% und 188 Th. Aether, leicht in Chloroform löslich. Die bitter schmeckenden, alkalisch reagirenden Lösungen lenken die Polarisationssebene nach links ab, zeigen, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, keine Fluorescenz und mit Chlorwasser und Ammoniak keine Thalleiochinreaction.

**Cinchonidinum sulfuricum**, Schwefelsaures Cinchonidin, in grossen, harten, glänzenden Prismen, vom Cinchoninsulfat durch die schwerere Löslichkeit in Chloroform (1:1000) und in Wasser (1:90) unterschieden.

**Chinoidinum**, Chinoidin, Braune oder schwarzbraune harzartige, brüchige, am muscheligen Bruche glänzende, gepulvert hellbraune Masse von intensiv bitterem Geschmack, wenig in Wasser, leicht in Alkohol, Chloroform und in säurehaltigem Wasser löslich.

Es ist ein bei der Chininfabrication als Nebenproduct durch Ausfällen der letzten Mutterlaugen mit Basen gewonnenes Präparat. Ursprünglich hatte *Sertürner* (1828) den Namen Chinoidin zur Bezeichnung einer Substanz gewählt, welche er aus der Königschina erhielt und welche er für ein amorphes Alkaloid hielt.

In den ersten Zeiten der Herstellung dieses Präparates seitens der Chininfabriken zeichnete sich dasselbe durch einen nicht unbeträchtlichen Gehalt an krystallisirbaren Chinaalkaloiden aus, namentlich an Chinidin, welches darin auch zuerst von *van Heijningen* (als  $\beta$ -Chinin) entdeckt wurde, neben geringeren Mengen von Chinin, Cinchonin und grösseren Mengen harziger Substanzen. Seitdem aber in den Chininfabriken mit möglichst vollendeten Methoden gearbeitet wird, hat auch das von ihnen gelieferte Chinoidin eine wesentliche Veränderung in seinem chemischen Bestande erfahren. Das gegenwärtig im Handel vorkommende Chinoidin besteht fast nur aus amorphen Chinaalkaloiden, und zwar theils aus solchen, die schon in den Rinden infolge der Trocknung enthalten sind (pag. 876), theils aus solchen, welche erst bei der fabrikmässigen Verarbeitung derselben aus dem krystallisirbaren sich bilden.

Bei der grossen Verschiedenheit in den qualitativen und quantitativen Verhältnissen der Alkaloide in den zur Fabrication der Chinaalkaloide herangezogenen Rinden,

\*) Im Jahre 1866 hatte die Regierung von Madras eine ärztliche Commission mit der Aufgabe betraut, die Wirksamkeit der vier Alkaloide: Chinin, Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin gegen Malariafieber vergleichend zu prüfen. Es kamen deren Sulfate zur Anwendung, und zwar im ganzen bei 2482 Fällen, davon in 27 Fällen ohne Erfolg. Diese letzteren vertheilen sich so, dass 23 p. Mille auf Cinchonin, 10 p. m. auf Cinchonidin, 7 p. m. auf Chinin und 6 p. m. auf Chinidin entfallen.

bei der Verschiedenheit dieser Rinden überhaupt in Bezug auf ihre Abstammung, ihre Einsammlung, Cultur, Aufbewahrung, Trocknung etc. ist eine gleichmässige Zusammensetzung und daher eine gleichmässige Wirkung dieses Präparates kaum denkbar, ganz abgesehen von Fälschungen, welche auch schon (z. B. mit Colophonium) nachgewiesen wurden. In gereinigtem Zustande wird es als *Chinoidinum purissimum*, *Chininum amorphum purum*, von der Firma *Zimmer* in Frankfurt geliefert. Dasselbe tödtet, subcutan beigebracht, Hunde in nahezu denselben Dosen und unter denselben Erscheinungen wie Chinin und wirkt in dieser Beziehung auch stärker als Conchinin (*Bernatzik* 1867).

Intern zu 0,1—1,0—3,0 p. d. in Pulver, Pillen, alkohol. oder angesäuert wässriger Lösung oder als *Tinctura Chinoidini*, früher in Deutschland offic.

**Quininum**, *Chininum crudum*. Der zum guten Theile durch die Reindarstellung bedingte hohe Preis des Chinins und seiner Salze hat zu dem von verschiedenen Seiten ins Werk gesetzten Versuche geführt, die in den Chinarinden enthaltenen Alkaloide in ihrer Gesamtheit und nur bis zu einem gewissen Grade gereinigt darzustellen und das so erhaltene Präparat als billigen Ersatz der reinen Präparate therapeutisch zu verwenden. In Britisch-Indien hat zuerst *Broughton* (1870) aus den dort erzielten Culturrinden durch Extraction mit salzsäurehaltigem Wasser, Fällen der Alkaloide aus dem Filtrat mit Natronlauge, Waschen und Auflösen des Niederschlages in verdünnter Schwefelsäure und abermalige Fällung mit Natronlauge ein derartiges, die Gesamtalkaloide enthaltendes Präparat dargestellt und wurde dasselbe auch therapeutisch verwendet. Als mittlere percentische Zusammensetzung eines solchen aus der Rinde von *Cinchona succirubra* in Sikkim hergestellten „Febrifuge“ fand *Wood* (1876): Cinchonin 33,5, Cinchonidin 29,0, amorphes Alkaloid 17,0, Chinin 15,5 und Farbstoff 5,0. Trotzdem, dass dieses Präparat sich damals relativ sehr billig stellte, hat es, wie es scheint, in Indien bisher keine allgemeinere Anwendung als Arzneimittel gefunden (Vergl. *Flückiger*, *Chinar.*). Ein analoges Präparat ist das von *De Vrij* wiederholt sehr warm empfohlene *Quinetum*, sowie das in Frankreich eingeführte *Quinine brute*.

**Chinaphthol**,  $\beta$ -Naphthol-z-monosulfosaures Chinin. Gelbes, krystallinisches, in kaltem Wasser unlösliches, in heissem Wasser und in Alkohol schwer lösliches Pulver von bitterem Geschmack. Soll im Darne in seine Componenten zerlegt werden und so durch das Chinin antipyretisch, durch die  $\beta$ -Naphtholsäure als Darmdesinficiens wirken. Bei Typhus abd., Dysenterie, Darmtuberculose etc., auch gegen acuten Gelenksrheumatismus empfohlen in Pulv. zu 0,5 p. dos., 2,0—3,0 p. die.

**Euchinin**, *Euchininum*, der Aethyl-Kohlensäure-Ester des Chinins, erhalten durch Einwirkung von Chlorkohlensäure-Aethylester auf Chinin. Zarte, weisse, bei 95° schmelzende, in Wasser schwer, leicht in Alkohol, Aether und Chloroform lösliche Krystallnadeln. Bildet mit Säuren gut krystallisirende Salze, von denen das salzsaure leicht, das schwefel- und gerbsaure Salz schwer löslich sind. Letzteres ist geschmacklos, das salzsaure von bitterem Geschmack. Man hat es statt Chinin als Antipyreticum, gegen Keuchhusten und Neuralgien empfohlen (*v. Noorden* 1897), auch gegen Influenza, Phthise etc. (*Golliner* 1897). 1,5—2,0 sollen in der Wirkung 1,0 *Chininum hydrochloricum* entsprechen.

**Cortex Bibiru**, *C. Bebeeru*, *Bibirurinde* (*Greenheart-Bark*), die Rinde angeblich von *Nectandra Rodiaei* Schomb., einer baumartigen Lauracee in Britisch-Guayana, in schweren, sehr harten, im Bruche grobkörnigen, flachen, geruchlosen Stücken von zimtbrauner Gesamtfarbe und bitterem Geschmack. Der englische Arzt Dr. *H. Rodie* in Demerara fand 1834 darin ein Alkaloid, *Bibirin* (*Bebeerin*), welches, von *MacLagan* später genauer untersucht, nach *Walz* (1860) mit *Buxin* (aus der bekannten Euphorbiacee *Buxus sempervirens* L., pag. 862) identisch ist, nach *Flückiger* (1869) auch mit *Pelosin* (aus der brasilianischen Rad. *Pareirae bravae* von *Chondodendron tomentosum* R. et Pav. aus der Fam. der Menispermaceen).

Das reine Alkaloid, *Bibirinum purum*, stellt ein amorphes, weisses, geruchloses, sehr bitter schmeckendes Pulver dar, welches fast unlöslich in Wasser ist, leicht löslich (zumal beim Erwärmen) in Alkohol und Chloroform, etwas schwieriger in Aether. Es bildet unkrystallisirbare Salze, von denen hauptsächlich das schwefelsaure, *Bibirinum sulfuricum* (eine glänzende, hellgelbe, in Wasser lösliche Masse), als Ersatzmittel des Chinins empfohlen, geprüft und angewendet worden ist. Nach *Binz'* und *Conzen's* Versuchen steht es in seiner deletären Wirkung auf niedere Organismen und auf weisse Blutkörperchen dem Chinin mindestens nicht nach. Die Erfahrungen über seinen therapeutischen Werth aber lauten widersprechend. Im ganzen scheint es, wenn ihm auch eine dem Chinin analoge und selbst nahekommende Wirkung nicht abgesprochen werden kann, dieses doch nicht ersetzen zu können.



Intern als Antitypicum in einer Gesamtdosis von 1,0—2,0, als Tonicum zu 0,03—0,1 in Pulv., Pillen, Solution.

**Cortex Alstoniae**, Dita-Rinde, von *Alstonia scholaris* R. Brown, einer baumartigen Apocynacee in Südasien von Nepal bis Malabar und bis zum Irrawaddy, auf den Molukken, Timor und den Philippinen (Ditabaum), in Röhren oder halbfachen, bis 6 Mm. dicken, leichten Stücken von vorwaltend gelbweisslicher Farbe, an der Aussenfläche meist mit dickem, zerklüftetem, hell-gelbbräunlichem Schwammkork, im Bruche grobkörnig, geruchlos, stark bitter schmeckend.

Sie war schon früher einmal als *Cortex Tabernaemontanae* in Europa eingeführt und irrthümlich von der westindischen Apocynacee *Tabernaemontana citrifolia* L. abgeleitet worden. In neuerer Zeit hat man sie von den Philippinen aus, wo sie als Tonicum und Antiperiodicum in grossem Ansehen steht, statt der China empfohlen, speciell das daraus vom Apotheker *Gruppe* in Manila bereitete, als *Ditain* bezeichnete Präparat, welches jedoch keinen reinen Körper darstellt, sondern nach *Hildevein* (1873) ein Gemenge von zwei verschiedenen, wahrscheinlich krystallisirbaren Substanzen und Farbstoff. Dieses *Ditain Gruppe's*, welches ein grüblisches, grünlich-schwarzes, intensiv bitter schmeckendes Pulver bildet, soll in gleichen Dosen, wie Chininsulfat, rascher und sicherer als dieses Fieber beseitigen. *Gorup-Besanez* stellte 1875 aus der Rinde ein krystallisirbares Alkaloid dar und 1876 erhielten *Hesse* und *Jobst* daraus zwei Alkaloide: *Ditamin* (das Alkaloid von *Gorup-Besanez*) und *Ditain* neben einer Reihe indifferenter krystallisirbarer (Echicerin, Echitin, Echitein) und amorpher (Echikautschin, Echiretin) Körper. *Harnack* (1877) hält *Ditain* und *Ditamin* für ein und dasselbe Alkaloid, welches in heissem Wasser, in Alkohol, Aether und Chloroform leicht, in Benzin und Petroleumäther schwer löslich ist und mit Säuren wohl charakterisirte Salze liefert. Davon krystallisirt das salzsaure in schneeweissen glänzenden Nadeln. Es wirkt bei Fröschen lähmend auf die Nervencentren, lähmt ferner die regulatorischen Vagusfasern, und andererseits besitzt es auch Curarewirkung. Bei Kaninchen ist das Vergiftungsbild nach 0,1—0,15 ganz wie jenes nach Curare.

In der Rinde der verwandten *Alstonia spectabilis* R. Brown auf Java und Timor wurde bereits 1862 von *Scharlée* ein dem *Ditain* (resp. *Ditamin*) sehr nahe stehendes, vielleicht damit identisches Alkaloid, *Alstonin* (*Alstonamin*, *Hesse*), nachgewiesen.

Die Rinde einer dritten, Australien angehörigen Art, *Alstonia constricta* F. v. *Müller*, in Neu-Süd-Wales und Queensland als „Biterbark“ oder „Feverbark“ bekannt und dort medicinisch benützt, ist vor einigen Jahren in Europa als „australische China“ aufgetaucht; man wollte darin Chinin gefunden haben. Dieselbe enthält nach den Untersuchungen von *Oberlin* und *Schlagdenhauffen* (1879) zwei Alkaloide, ein amorphes und (in sehr geringer Menge) ein krystallisirbares, welches sie *Alstonin* nennen; nach *Hesse* *Alstonin* und *Alstonidin*.

**Lantanin**, Alkaloid aus *Lantana Brasiliensis* Lk., einer südamerikanischen Verbenacee, soll als Antitypicum dem Chinin nicht nachstehen.

**Calaya**, ein Extract aus den Früchten von *Anneslea febrifuga* (*Calliandra Benth.*), einer Mimosacee auf Madagaskar, im wärmeren Amerika und im tropischen Asien, soll auf Madagaskar und in Tonking als Fiebermittel sehr geschätzt sein.

Hierher auch die Rinde von *Arariba rubra* Mart., einer brasilianischen Rubiacee, welche ein den Chinabasen verwandtes Alkaloid, *Aribin*, enthält und in Südamerika als Fiebermittel verwendet wird. Ein daraus dargestelltes Fluidextract kommt neuerdings im Handel vor.

**Chinolinum**, Chinolin, Leukolin, Bestandtheil des Steinkohlen- und des animalischen Theeres (des sogenannten *Dippel'schen* Thieröls, *Oleum animale Dippelii*), darstellbar durch Destillation von Chinabasen (*Gerhardt*) und synthetisch aus Anilin und Nitrobenzol (*Skraup* 1880), ist eine ölige, stark lichtbrechende, entzündbare, alkalisch reagirende, eigenthümlich riechende, bei 228° siedende Flüssigkeit von brennendem und bitterem Geschmack. Ganz frisch und rein ist sie farblos, dunkelt aber bald nach; in Wasser unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, fetten und ätherischen Oelen; bildet schwer krystallisirbare, meist zerfliessliche Salze.

Das weinsaure Chinolin, *Chinolinum tartaricum*, mit einem Gehalte von 39,2% Chinolin, kommt in seidenglänzenden, leicht in Wasser und heissem Alkohol löslichen Krystallen von schwachem Bittermandelgeruch und etwas brennendem, eigenartigem Geschmack vor. Es löst sich in 70—80 Theilen kaltem, leichter in heissem Wasser, schwer in Alkohol und Aether. Das salicylsaure Chinolin, *Chinolinum salicylicum*, ist ein weissliches, krystallinisches, in etwa 80 Th. Wasser, leicht in Weingeist, Aether etc. lösliches Pulver. Das salzsaure Chinolin, *Chinolinum*

hydrochloricum, bildet eine an der Luft rasch zerfliessende, in Wasser leicht lösliche Masse von sehr unangenehmem, beissendem Geschmack.

Mit letzterem experimentirte *Donath* (1881 an Kaninchen) und gelangte zu dem Schlusse, dass es antiseptische, antizymotische und antipyretische Wirkung besitze.

Chinolinum tartaricum bewirkte zu 0,1 subcutan applicirt, bei Kaninchen Beschleunigung der Respiration und Temperaturabfall, zu 0,6 vollständige Lähmung, Aufhören der Reflexe, Collaps und Tod (*A. Biach* und *Loimann* 1881). Gemeinsam ist den Chinolinbasen geringe Wirkung auf das Herz und den Kreislauf, lähmende Wirkung auf die Nervencentren, Herabsetzung der Körpertemperatur und leichte Umsetzung im Organismus (*Albertoni* 1884). Vom Menschen werden Tagesdosen von 1,0—4,0 ohne Nachtheil vertragen. Im Harn konnte *Donath* das Chinolin nach mässigen Dosen (1,0 bis 2,0 p. die) nicht nachweisen; es wird daher im Organismus verändert, möglicherweise in eine Pyridincarbonensäure verwandelt. Nach *Brieger* tritt im Harn eine Substanz reichlich auf, welche mit Brom einen flockigen Niederschlag gibt.

Die von verschiedenen Seiten befürwortete therapeutische Anwendung der Chinolinpräparate als Antipyretica und Antitypica ist wohl gänzlich verlassen.

Dasselbe gilt auch von dem folgenden Mittel:

**Kairinum**, Kairin, ein aus dem Chinolin bereiteter basischer Körper. Derselbe ist in seiner Verbindung mit Salzsäure, als Kairinum hydrochloricum, welches ein krystallinisches, weisses, leicht in Wasser lösliches Pulver von einem eben nicht angenehmen, salzig bitteren und etwas aromatischen Geschmack darstellt, von *Filchne* (1882) als ein sehr wirksames Antipyreticum empfohlen worden.

### 361. Thallinum sulfuricum, Thallinsulfat. Ph. Germ.

Weisses oder gelbliches krystallinisches Pulver von cumarinartigem Geruche und säuerlich-salzigem, zugleich bitterlich-gewürzhaftem Geschmack, beim Erhitzen über 100° schmelzend und auf Platinblech, eine zwar schwer, aber vollständig verbrennbare Kohle gebend, in 7 Th. kalten, 0,5 Th. siedenden Wassers, in etwas mehr als 100 Th. Weingeist, noch schwieriger in Chloroform, kaum in Aether löslich.

Thallin ist eine von *Skraup* dargestellte Chinolinbase (ölige, cumarinartig riechende Flüssigkeit), deren in Wasser leicht lösliche, bitter, etwas scharf und gewürzhaft schmeckende Salze nach *v. Jaksch* (1884) ausgezeichnet antipyretisch und antizymotisch wirken. Von ihnen werden hauptsächlich das von Ph. Germ. aufgenommene Th.-Sulfat, Thallinum sulfuricum und das Th.-Tartrat, Thallinum tartaricum, therapeutisch benützt, mit 77, respective 52% Thallin.

Schon in Dosen von 0,25, sicher in solchen von 0,5—0,75 führen die Thallinsalze nach *v. Jaksch* bei Fiebernden einen starken, meist mehrere Grade betragenden Temperaturabfall, fast stets von starkem Schweiss begleitet, herbei. Das Minimum der Temperatur tritt gewöhnlich 2—3 Stunden nach dem Einnehmen ein. Im Harn, der bei Thallingebrauch in dicken Schichten gelbbraun, in dünnen grün erscheint, wird das Mittel nur zum Theil unzerstört eliminiert, zum Theil wird es in einen Körper übergeführt, welcher sich mit Eisenchlorid roth färbt und der wahrscheinlich eine Säure ist.

Nach *Weinstein* (1886) wird das Thallin nur langsam eliminiert; es ist noch 4—6 Tage nach der letzten Verabreichung im Harn nachweisbar. Damit steht im Zusammenhang die lange Nachwirkung und die dadurch zustande kommende deprimirende Beeinflussung der Herzkraft, welche sich mitunter erst nach dem Aussetzen der Thallinmedication geltend macht und sich durch subjective Schwäche, andauernden Collaps, längeres Bestehen und erschwerte Aufsaugung von Exsudaten äussert.

*Kohls* (1887) beobachtete bei consequenter Anwendung des Thallins mehrmals an Kindern anämisches Aussehen und protrahirte Reconvalensenz, *Ehrlich* (1887) sah bei einem mit Thallin behandelten Typhuskranken schlechtes Aussehen, Oedeme und nach 4 Wochen den Tod eintreten; die Obduction ergab missfärbige hämorrhagische Infarcte in den Papillen der stark vergrösserten, von zahlreichen weissen Herden durchsetzten Nieren, welcher Befund mit einer Thallin-Intoxication in Zusammenhang gebracht wurde, da ähnliche Veränderungen an den Nieren sich durch Thallin experimentell an Thieren erzeugen liessen. Diese Umstände, dann die sonstigen Nebenwirkungen, wie der

oft lange anhaltende, lästige, profuse Schweiss, welcher den Abfall der Temperatur begleitet, der nicht selten beim Wiederanstiegen der Temperatur auftretende Schüttelfrost, Cyanose, nicht selten Collaps, besonders bei herabgekommenen Leuten und Phthisikern, von anderen seltener beobachteten Nebenerscheinungen (Albuminurie, Erbrechen, Durchfall, Icterus, Schwindel etc.) abgesehen, haben dazu geführt, dass das Thallin, trotz mehrseitiger warmer Anempfehlung derzeit bei uns grossentheils vom Antipyrin und Antifebrin verdrängt ist.

*Robin* (1889) erklärt es für ein Gift für die rothen Blutkörperchen (nach *Brouardel* wandelt es das Hämoglobin in Methämoglobin um) und für das Nervensystem, dessen länger fortgesetzter Gebrauch Anämie und Zerrüttung des Nervensystems herbeiführt.

*Goll* (1887) empfahl die Thallinsalze extern in Solut. zur Injection und in Form von 5% Thallinsulfat enthaltenden Fettstiften, als wenig reizende und doch sehr wirksame Mittel gegen das Gonococcus-Virus (nach *Kris*, 1887, entwickeln sich auf thallinhaltigem Nährboden keine Gonokokken, und Culturen derselben, welche einige Zeit mit Thallinsalzen in Berührung standen, gehen zugrunde); auch intern (Thallin. sulf. 0,25 pr. dos.) bei acuter Tripperrecidive und bei gonorrhöischer Cystitis.

Auch eigene Arzneimittelträger, Thallin-Antrophore, wurden von verschiedenen Seiten gerühmt. Allerdings liegt auch ein Bericht (*Allschul* 1888) vor, wonach in einem Falle bei Anwendung eines solchen Antrophors Schüttelfrost, Harndrang, heftige Schmerzen, hohe Temperatur und Hämaturie eintraten.

Thallinsulfat intern zu 0,1–0,5 in Pulv., oder Pillen; 0,5! p. dos., 1,5! p. die Ph. Germ.

Bei uns wohl selten benützt und neben Antipyrin, Phenacetin etc. vollkommen überflüssig.

Analgenum, Analgen, eine Chinolinverbindung (O-Aethoxy-ana-mono-benzoyl-amidochinolin), von *Viss* (1891) dargestellt, ein in Wasser fast unlösliches, in kaltem Alkohol schwer, leichter in heissem lösliches, geschmackloses, neutrales Pulver, bei 208° schmelzend. Soll ein gutes Antipyreticum und Analgeticum, auch gegen acuten Gelenkrheumatismus und Malariaintermittens wirksam sein (*Moncorvo* 1897, *Scognamiglio* 1898). In grösseren Dosen und bei längerer Anwendung erzeugt es Rothfärbung des Harns durch Abspaltung von Amidochinolin.

Intern zu 0,5–0,6 (gegen Neuralgie, Cephalalgie), zu 2,0–3,5 pro die bei acut. Gelenksrh., zu 0,5–1,5, 2–3 Stunden, resp. 8–10 Stunden vor dem Anfall, bei Malariaintermittens (*Scognamiglio*).

### 362. Antifebrinum, Acetanilidum, Antifibrin, Acetanilid. Ph. A.

Farb- und geruchlose, seidenglänzende, etwas fettig anzufühlende Krystallblättchen von etwas brennendem Geschmack und neutraler Reaction, welche sich in kaltem Wasser schwer (in 189 Th.), etwas leichter in heissem Wasser, leicht in Weingeist und Aether lösen, bei ca. 112° schmelzen, bei ca. 295° unzersetzt verdampfen und, am Platinblech erhitzt, ohne Rückstand verbrennen.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Antifebrin bei gelindem Erwärmen farblos; beim Kochen mit einer concentrirten Kaliumhydroxydlösung wird es zersetzt und scheidet Anilin aus.

Das Antifebrin wurde 1886 von *Cahn* und *Hepp* in Strassburg als Antipyreticum erkannt und in die Therapie eingeführt.

Eine erhebliche antizymotische und antiseptische Wirksamkeit scheint ihm ebensowenig wie dem Antipyrin zuzukommen.

Es soll in 1%iger Lösung die Fäulniss des Blutes wesentlich verzögern und nach *Munco Kumagawa* (1888) auf die Darmfäulniss und bei Blasenkatarrh antiseptisch wirken.

Die Angaben über seine physiologische Wirkung sind nicht übereinstimmend und diese überhaupt noch wenig klargestellt.

Menschen, speciell gesunde, vertragen, wie Selbstversuche (*Weill*, *Simpson*) und zahlreiche anderweitige Beobachtungen lehren, mitunter grosse Mengen (4,0–7,0 in 7 Stunden), ohne ausser etwas Cyanose,

Schläfrigkeit und vorübergehende Gliederschmerzen erhebliche Erscheinungen zu zeigen. In anderen Fällen hat man schon nach weit kleineren Mengen Vergiftungserscheinungen eintreten gesehen (s. w. unten).

Nach *Weill* (1887) wirkt Antifebrin auf das Nervensystem nach vorübergehender Aufregung herabsetzend, resp. lähmend, erhöht den Blutdruck und setzt die Körpertemperatur herab. In grossen Dosen verändert es das Oxyhämoglobin des Blutes in Methämoglobin. Bei Warmblütern sind Hinfälligkeit, Respirationsstörung, Herabsetzung der Temperatur und der Sensibilität, motorische Lähmung, selten Convulsionen und Collaps die hervortretendsten Intoxicationserscheinungen.

Nach *Podanowsky* (1888) setzt es bei Kaltblütern die Erregbarkeit des Rückenmarks, der motorischen Nerven und der peripheren Enden der sensiblen Nerven herab; bei Warmblütern tritt eine ähnliche Wirkung auf das Nervensystem erst auf grosse Dosen deutlich hervor.

*Herczel* (1887) beobachtete an Kaninchen auf 0,6–0,8 pro Kilogramm Thier subcutan nach 20–30 Minuten Abnahme, nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden Erlöschen der Reflexe, Zittern am Hinterkörper, welches bald in periodisch auftretende, sich über den ganzen Körper erstreckende Schüttelbewegungen übergang, frequente, oberflächliche Respiration, starke Contraction der Ohrgefässe, Sinken der Temperatur; bei noch grösseren Dosen (über 0,9 pro Kgrm.) Erlöschen der Reflexe schon in den nächsten 5–10 Minuten, anfangs frequente, dann oberflächliche, aussetzende Respiration und unter starkem Temperaturabfall Tod durch Lähmung des Athmungscentrums. Nach Einführung grosser Antifebringaben durch längere Zeit wurden Herz, Leber und Nieren stark fettig degenerirt gefunden. Das Blut der mit Antifebrin vergifteten Thiere ist methämoglobinhaltig, der Hämoglobingehalt um 10–18% vermindert, im Serum gelöster Farbstoff (bei Hunden) zu finden; der Harn enthält reichlich Urobilin. Auf Grund seiner Versuchsergebnisse spricht er die Meinung aus, dass das Antifebrin, welches mit dem Anilin fast identische Vergiftungserscheinungen erzeugt, hauptsächlich auf das Blut und durch dessen Veränderungen indirect auf das Nervensystem wirkt. Nach länger fortgesetztem Gebrauche des Mittels in grösseren Dosen scheint eine der Anilinkachexie analoge Blutarmuth zu entstehen, indem die Blutkörperchen bei intensiver Methämoglobinbildung ausgelaugt werden.

Auch nach *Seifert* (1887) handelt es sich bei Antifebrin um eine modificirte Anilinwirkung, indem ein Theil des ersteren in Anilin umgewandelt werde und bei Anilintoxication unter anderem Neigung zu Schlaf und Somnolenz, Schwindel, Taumel, bisweilen Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen, als Symptome vorkommen, wie man sie bei mit Antifebrin vergifteten Thieren beobachtet.

Kleine Dosen erhöhen den Blutdruck, grosse setzen ihn herab durch Einwirkung auf das vasomotorische Centrum, resp. auf die Herzganglien selbst (*Podanowsky*).

Es wirkt nicht wie Chinin contrahirend auf die Milz, sondern erweitert (wie Kairin, Natriumsalicylat und Chinolin) sowohl die Gefässe der Milz, als auch die der übrigen Organe (*H. Thomson* 1887).

*Muneo Kumagawa* (1888) fand, dass das Antifebrin bei Hunden nach internen Tagesdosen von 2,0–3,0 keine deutliche, nach grossen Dosen (4,0–5,0 p. die) dagegen eine sehr starke Vermehrung des Eiweisszerfalles bewirkt. Selbst grosse Mengen wurden vom Darm aus vollständig resorbirt und nach 24 Stunden fast vollkommen wieder eliminiert. Am gesunden Menschen war nach *Chittenden* (1888) der Einfluss des Antifebrins in nicht zu grossen Gaben auf den Eiweissumsatz kein besonderer; auch die Phosphorausscheidung wurde nicht beeinflusst, dagegen zeigte das Mittel einen besonderen hemmenden Einfluss auf die Ausscheidung der Harnsäure.

Es setzt die Körpertemperatur sowohl bei fiebernden, als bei normalen Thieren herab infolge einer grösseren Wärmeabgabe von der Oberfläche sowohl, als auch einer verminderten Wärmeproduction (*Podanowsky* 1888).

Bei Fiebernden gestaltet sich die Wirkung des Antifebrins ähnlich jener des Antipyrins, doch ist zur Erzielung der Entfieberung eine kleinere Menge nöthig, für gewöhnlich 0,25–0,5 (0,25 Antifebrin sollen in der antipyretischen Wirkung 1,0 Antipyrin entsprechen). Die Wirkung tritt nach ca. 1 Stunde ein, erreicht nach 3–5 Stunden ihr Maximum und hält 3–10 Stunden an. Der Temperaturabfall beträgt bis 3 Grad und kann durch fortgesetzte kleine Dosen (0,1) eine nahezu normale Temperatur unterhalten werden. Nach dieser Zeit steigt die Temperatur wieder langsam an (*Cahn und Hepp*). Mit der Herab-

setzung der Fiebertemperatur geht auch eine solche der Pulsfrequenz und eine Zunahme der arteriellen Spannung einher. Manche Beobachter geben auch Vermehrung der Diurese an; von anderen wurde eine solche nicht gesehen.

Man hat eine ganze Reihe von Vorzügen des Antifebrins, besonders dem Antipyrin gegenüber, hervorgehoben, welche sich jedoch zum grössten Theil nicht bewährt haben. Wohl nicht mit Unrecht wird von vielen Aerzten Antipyrin, wenigstens als Antipyreticum bevorzugt, indem sie hauptsächlich betonen, dass seine Wirkung länger andauert als jene des Antifebrins. Die grössere Billigkeit und die Geschmacklosigkeit des letzteren sind allerdings Vorzüge, dagegen hat es eine ganze Reihe unangenehmer Nebenwirkungen schon bei den gebräuchlichen Dosen im Gefolge und grosse Dosen haben wiederholt zu schweren Intoxicationen geführt.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen des Antifebrins gehört eine schon nach kleineren Dosen auftretende, mehr oder weniger ausgesprochene Cyanose, welche für gewöhnlich bald vorübergeht, aber auch mehrere Tage nach dem Aussetzen des Mittels bestehen und beim Fortgebrauch desselben zu einer der Anilincachexie ähnlichen Blutarmuth mit erschreckender Blässe der Haut und Hinfälligkeit des Kranken führen kann. Dieser Zustand steht im Zusammenhange mit der auch experimentell constatirten Veränderung des Blutes durch Antifebrin (Methämoglobinbildung, Auslaugung der Blutkörperchen s. ob.). Der den Temperaturabfall begleitende Schweiss ist sehr oft lebhaft und selbst profus, der Abfall selbst zuweilen ungewöhnlich stark. Auch conträre Wirkung (*Henschen* 1889) wurde beobachtet. Von mehreren Autoren wird auf die Ungleichmässigkeit der Wirkung hingewiesen; *Sembricki* (1889) hebt hervor, dass die Wirkung individuell sehr verschieden sei und dass besonders gravide und stillende Frauen nur sehr kleine Dosen vertragen. Nicht selten ist das Wiederansteigen der Temperatur mit einem Frostanfall verbunden und auch Collaps kommt mitunter schon nach wiederholten kleinen Gaben (0,2) nach Art einer cumulativen Wirkung (*Kronecker* 1887), zumal bei Kindern und Typhuskranken vor. Auch Exantheme und gastrische Störungen, bei Kindern profuse Durchfälle und Brechneigung, wurden beobachtet. Von sonstigen selteneren Nebenerscheinungen finden sich Conjunctivitis, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Mydriasis, clonische Krämpfe, Abnahme des Gedächtnisses angegeben.

Von den bekannt gewordenen zahlreichen Fällen von acuter Antifebrin-Intoxication nach ungewöhnlich oder überhaupt zu grossen Dosen betreffen viele solche, wo das Mittel bei nicht Fiebernden (in einer Menge von 1,5 bis ca. 30,0) gegen Kopfschmerzen oder als Schlafmittel, meist ohne ärztliche Ordination, eingeführt wurde, auch einige *suicidii causa* und man muss der Bemerkung *E. Falk's* (*Therap. Monatsh.* 1890) beipflichten, dass wesentlich die Möglichkeit, ohne ärztliche Verordnung sich in den Besitz von Antifebrin zu setzen, die meisten Intoxicationen veranlasst. Die Pharmacopöen haben daher nicht nur Antifebrin und Antipyrin, sondern überhaupt alle neu auftauchenden Mittel, insbesondere solche aus der Reihe der Fieber- und Schlafmittel vom Handverkaufe ausgeschlossen.

Die hauptsächlichsten Vergiftungserscheinungen waren: Gefühl von Mattigkeit, Eingenommensein des Kopfes, Schwindel, Ohrensausen, Angst, Unruhe, Herzklopfen, Trockenheit und Kratzen im Halse, Uebelkeit, Schmerzen im Epigastrium, Erbrechen, zuweilen heftige Durchfälle; mehr oder weniger hochgradige Cyanose, auffallend blasse, fast bleifarbigte Haut, zuweilen klebriger Schweiss; Frostgefühl, Zähneklappern, schwacher, sehr beschleunigter, kaum fühlbarer, zuweilen unregelmässiger, aussetzender Puls, oberflächliche, beschleunigte, dyspnoische Athmung; später Benommenheit, clonische Zuckungen am ganzen Körper oder nur an den Gliedmassen (wie bei Anilinvergiftung). Einemal wurden auch Erscheinungen der Hirnreizung beobachtet, Sehstörungen, Zähneknirschen, Zuckungen im Gesicht, Steifigkeit, selbst Starrheit

der Gliedmaassen, lebhaftes Delirien (*Fürth* 1889). In schweren Fällen schliesslich tiefe Bewusstlosigkeit.

In den meisten Fällen trat unter entsprechender Behandlung (Reiben des Körpers, Bürsten der Fusssohlen, Einhüllen in warme Decken, Ol. Ricini, Aether- oder Aether-Kampferinjectionen, starker schwarzer Kaffee etc.) Genesung ein. Doch bestand häufig noch durch längere Zeit anämisches Aussehen, Schwäche, Schwindel, Schmerz in der Magengegend etc.). Tödlich endete, abgesehen von einem zweifelhaften Falle (*Hardy*), der von *Quast* (1887) mitgetheilte, ein fieberndes Kind betreffend nach dem Einnehmen von 0,25 Antifebrin 2stündlich tagsüber. Am Abend trat Cyanose, tiefer Collaps und bald darauf der Tod ein.

Der Antifebrinharn, dessen Farbe bald als gesättigt rothgelb, bald als hellmoosgrün bezeichnet wird, enthält nach *Moerner* (1889) eine Substanz, welche sich nach dem Kochen mit Salzsäure, Zusatz von Carbonsäure und Chromsäure roth färbt und sich durch die auf Zusatz von Ammoniak auftretende Blaufärbung als Indophenol zu erkennen gibt. Das Antifebrin selbst kommt als acetylparamidophenolätherschwefelsaures Kali zur Elimination. Im Hundeharn wird es nach *Jaffé* und *Hilbert* (1888) zum grössten Theil als Ortho-Oxylcarbonil, zum kleinen Theil als Para-Amydophenol ausgeschieden. Diese Substanzen sind an Glycuronsäure und Schwefelsäure gebunden. Der Antifebrinharn zeigt deutlich Linksdrehung.

**Therapeutische Anwendung.** Das Antifebrin wird von sehr zahlreichen Autoren als Antipyreticum gerühmt. Am stärksten soll sein antipyretischer Effect bei Phthisis, gut auch bei croupöser Pneumonie und acuten Exanthenen sein. Bei Polyarthrits rheumatica wird es von einigen dem Antipyrin und der Salicylsäure als gleichwerthig betrachtet, von anderen diesen Mitteln nachgestellt. Bei Angina und Diphtherie rühmt es in vorsichtiger Dosirung *Sahlé* (1889), gegen acute Bronchitis *Grün* (1891).

Sehr ausgedehnt ist seine von Frankreich aus angeregte Anwendung als Nervinum bei den verschiedensten schmerzhaften Affectionen, namentlich gegen Kopfschmerzen, Hemicranie, gegen die lancinirenden Schmerzen bei Tabes, Neuralgien, Menstrualkolik etc. Auch gegen Keuchhusten, Chorea, Epilepsie, als Nervinum in der Psychiatrie etc. ist es empfohlen worden.

Hysterische sollen es weniger gut vertragen; bei Anämischen wird es widerrathen. Auch soll die Darreichung zeitweise unterbrochen werden wegen der Gefahr der Entstehung einer der Anilinecachexie ähnlichen Blutarmuth (*Herczel*).

Intern: als Nervinum zu 0,3—0,5 pro dos. 2—3mal täglich, 1,5—2,0 pro die (0,5! p. dos., 2,0! p. die Ph. A.; 0,5! p. dos., 4,0! p. die Ph. Germ.) in Pulvern, mit Wasser, in Pillen. Als Antipyreticum zu 0,25—0,5 auf einmal oder in 2 Dosen. Es empfiehlt sich, mit 0,25 zu beginnen und erst beim Ausbleiben der Wirkung 0,5, eventuell bis 1,0 zu geben, über 2,0 pro die wird man selten zu steigen nöthig haben (*Cahn* und *Hepp*). Bei Kindern soviel Centigramme, als das Kind Jahre zählt (*Faust*, 1887).

Unter dem Namen: Antinervin wird eine Mischung von 50 Th. Antifebrin und aa. 25 Th. Ammonium bromatum und Acidum salicylicum vertrieben.

**Exalginum.** Exalgin, Methylacetanilid, Methylantifebrin, erhalten durch Erhitzen von Methylanilin und Acetylchlorid in blendendweissen, bei circa 100° schmelzenden, in kaltem Wasser sehr wenig, reichlicher in heissem Wasser, leicht in Weingeist und weingeistigen Flüssigkeiten löslichen Krystallen, von *Dujardin-Beaumez* und *Bardet* (1889) vorzüglich als Anodynum empfohlen.

Ihre Angaben bezüglich seiner schmerzstillenden Wirkung wurden von *Gaudineau* (1889), *Rabow*, *Heinz* 1890, *v. Weissmayr* 1893 u. a. bestätigt, zugleich aber auch die bereits von *Cahn* und *Hepp* (1887) hervorgehobene Nichteignung und Bedenklichkeit seiner Anwendung als Antipyreticum.

Auf Frösche wirkt es ähnlich dem Antifebrin; bei Warmblütern sind grössere Dosen weit gefährlicher als entsprechende Gaben von Antifebrin (*Heinz*); bei letalen Dosen (0,45 p. Kgrm. Th.) gehen sie unter heftigen Krämpfen asphyktisch zugrunde (*Gaudineau*). Auf den Blutdruck wirkt es anfangs erhöhend und soll weniger leicht als Antifebrin Methämoglobinbildung herbeiführen (*Heinz*). Kleine Dosen beseitigen die Schmerzempfindung, während die Empfindung für tactile Reize erhalten bleibt (*Dujardin-Beaumez*).

Bei gesunden Menschen erzeugen Dosen von 0,2—0,4 (bis 0,8 pro die) nach *Dujardin-Beaumez* keinerlei Störungen (nach *Gaudineau* höchstens etwas Schwindel); bei etwas grösseren Dosen (0,8) treten zuweilen Gefühl von Schwindel und Trunkenheit auf, welche Erscheinungen auch bei der therapeutischen Anwendung des Exalgins ab und zu neben Ohrensausen, Flimmern vor den Augen (*Gaudineau, Rabow*) und einem Hautexanthem (*Gaudineau*) beobachtet wurden.

Nach grösseren Dosen (3mal tägl. 0,4 durch 8 Tage) kam es in einem Falle (*Bokenham* und *Jones*, 1890, cit. von *Rabow*) zur Intoxication mit Cyanose, kleinem, schwachem Puls, Schwindel, Brechreiz etc.

Nach den Angaben der citirten Autoren ist Exalgin ein sehr wirksames Mittel gegen Schmerzen der verschiedensten Art, besonders bei den eigentlichen Neuralgien, bei den lancinirenden Schmerzen der Tabetiker, nach *Rabow* bei Migräne und den verschiedensten Arten von Kopfschmerz, bei Zahn- und Ohrenscherzen etc.

Nach *Dujardin-Beaumez* und *Bardet* setzt Exalgin bei Diabetes mellitus die Harnmenge und die Zuckerausscheidung erheblich herab.

Intern zu 0,25—0,4 pro dos. 2mal tägl. in Pulv. oder in Mixt. (2,5 Exalg., 5,0 Spirit. Vin. oder Tinct. Cort. Aur., 120,0 Aq. dest. oder Aq. Tiliae, 30,0 Syrup. flor. oder cort. Aurant.; M. u. Ab. 1 Essl. = 0,25 Exalgin). Nach *Heinz* sind erst Dosen von 0,4—0,5 therapeutisch wirksam, *Pope* (1890) dagegen warnt, die Anfangsdose grösser als 0,3 zu nehmen. Nach *Rabow* leistet Exalgin zu 0,25 mehr als 1,0 Antipyrin.

**Euphorin**, Phenylurethan, farbloses, bei 49—50° schmelzendes, in kaltem Wasser schwer, in Alkohol und Aether leicht lösliches Krystallpulver von anfangs kaum merklichem, dann brennend-gewürzhaftem Geschmack, von *Sansoni* (1890) u. a. als Antipyreticum, Antirheumaticum und Antineuralgicum empfohlen, auch extern als Antisepticum, bei Dermatosen etc., hat sich aber bei uns keinen Eingang verschaffen können. Int. zu 0,4—0,5 m. t. in Pulv.

**Methacatinum**, Methacetin, p-Acetanisidin, eine dem Phenacetin analoge, von *F. Mahner* (1889) zu 0,3—0,4 3mal täglich empfohlene Verbindung in Form glänzender, weisser, geruchloser Krystallblättchen, welche bei 127° schmelzen, schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser, sehr leicht in Weingeist löslich sind.

Soviel bisher bekannt geworden ist, wirkt es wie Phenacetin antipyretisch und scheint auch als Nervinum und bei acutem Gelenkrheumatismus Günstiges zu leisten, aber seine Nebenwirkungen (profuse Schweisse, zumal bei heruntergekommenen Personen, Cyanose und Collapserscheinungen) sind hervortretender als bei jenem. Seither kaum mehr beachtet.

**363. Acetphenetidinum**, Phenacetinum, Phenacetin, p-Acetphenetidid. Farblose glänzende Krystallblättchen, geruch- und geschmacklos, bei 135° schmelzend. Sie geben mit 1500 Th. kalten Wassers, mit 70—80 Th. siedenden Wassers, sowie mit 16 Th. Weingeistes neutrale Lösungen.

Eine der Zusammensetzung nach dem Antifebrin nahestehende, 1887 von *Kast* und *Hinsberg* in die Therapie eingeführte Verbindung.

Nach *Dujardin-Beaumez* kommen als Phenacetin im Handel ausser dem eben beschriebenen p-Acetphenetidid (von der Firma *Bayer & C.*) noch zwei andere Präparate vor: das bei 97° schmelzende Metacetphenetidid und das bei 79° schmelzende Orthoacetphenetidid, welches in der physiologischen Wirkung ungefähr mit dem Paracetphenetidid übereinstimmt, während die Metaverbindung nahezu inactiv ist. *Reuter* (1891) macht auf die Verunreinigung der Handelswaare mit p-Phenetidin aufmerksam.

In seiner physiologischen Wirkung und in seiner therapeutischen Wirksamkeit schliesst sich Phenacetin an Antifebrin und Antipyrin an.

Hunde von 5—6 Kgrm. Gewicht vertrugen Gaben von 1,0—2,0, selbst nach mehr-tägiger Einführung, ohne Störungen zu zeigen. Nach 3,0—5,0 wurde beschleunigte Re-

spiration, Schlafsucht, schwankender Gang, Erbrechen, Cyanose der Mauhalschleimhaut und im Blute zuweilen Methämoglobin beobachtet, doch erholten sich die Thiere bald (*Hinsberg* und *Kast* 1887). Bei Kaninchen erzeugen 0,5 subcut., oder 1,0 intern eingeführt, Unsicherheit der Bewegungen und vorübergehende Muskelschwäche. In genügend grossen Dosen wirkt es lähmend auf das Rückenmark und auf das Respirationcentrum (*Mahnert* 1888). Nach grossen Dosen kommt es zu einer tiefgreifenden Veränderung des Blutes, die rothen Blutkörperchen schrumpfen, Methämoglobin tritt auf, die Bewegungen der weissen Blutkörperchen werden sistirt.

Bei gesunden Menschen sollen Dosen von 0,5—0,7 ohne Einfluss auf das Befinden und die Körpertemperatur sein. In grösseren Dosen (1,0—2,0 und mehr) wirkt es individuell verschieden, bei leicht erregbaren Personen stärker als bei kräftigen. Die Wirkung ist vorzüglich sedirend, Müdigkeit, Gähnen, Schläfrigkeit und nur selten Schwindel, Frösteln, Uebelkeit erzeugend (*H. Hoppe* 1888).

Bei Fiebernden führen Dosen von 0,25—0,5 (eventuell 0,7) meist unter reichlichem Schweiss einen energischen Abfall der Temperatur herbei, welcher 6—10 Stunden anhält. Nach *Heusner* (1888) wirkt 1,0 Phenacetin ähnlich auf die Körpertemperatur wie 0,5 Antifebrin oder wie 2,0 Antipyrin.

Bei den meisten Kranken tritt nach diesen Dosen Gefühl behaglicher Ruhe und Schläfrigkeit ein, selten beobachtet man bald nach dem Einnehmen des Mittels Frösteln, Gefühl von Trockenheit und Kratzen im Halse, bei manchen Phthisikern auch wohl vorübergehende Schwächeerscheinungen (*Heusner*). Vor seiner Anwendung bei solchen und bei herabgekommenen Kranken überhaupt wird gewarnt (*Hoppe*), wie man auch bei Personen, die zum Schwitzen geneigt sind, damit vorsichtig sein muss, da es hier oft profusen Schweiss hervorruft (*Heusner*). Bei fiebernden Kindern werden ziemlich häufig ähnliche Nebenwirkungen wie nach Thallin beobachtet: intensive Cyanose, starker Schweiss, Schüttelfrost, selbst Collapserscheinungen (*v. Jaksch* und *Tripold*). Auch conträre Wirkung, wie bei Antipyrin und Antifebrin, wurde gesehen (*Henschen* 1889).

Bei seiner Anwendung als Nervinum wurden in einem Falle nach dem Einnehmen von 1,0 Schwindel, Flimmern, Gliederzittern, Brechneigung, Zunahme des Kopfwehs und nach Wiederholung dieser Dosis intensives Kältegefühl, Cyanose, kalter Schweiss, Angstgefühl, Dyspnoe etc. (*Lindmann* 1888), in einem anderen Falle ein purpuraähnliches Exanthem am ganzen Körper (*A. Valentin* 1888) beobachtet. Häufiger wurde Urticaria-Exanthem gesehen. Auch ein allerdings zweifelhafter Fall von letaler Vergiftung durch 1,0 Ph. ist erwähnt. Bei continuirlicher Darreichung soll Angewöhnung eintreten (*Müller*).

Beim anhaltenden Kochen des Phenacetins mit wässriger Kalilauge oder mit conc. Salzsäure spaltet sich die Acetylgruppe ab und man erhält Phenetidin. Nach *Müller* (1888) tritt die Spaltung in Essigsäure und Phenetidin weder durch den sauren Magensaft noch durch den alkalischen Pancreasauszug ein. Das Phenacetin wird, und zwar stets verändert, im Harne eliminirt. Seine Umwandlung erfolgt im Blute. Es wird als p-Amidophenol, mit Glycuronsäure und Schwefelsäure gepaart, im Harne eliminirt. Daneben ist auch freies Phenetidin im Harne vorhanden.

**Therapeutische Anwendung:** Wie Antipyrin und Antifebrin als Antipyreticum, Antirheumaticum und Antineuralgicum.

Intern zu 0,5—1,0! pr. dos., 3,0! p. die Ph. A. (Ph. G. 1,0! p. dos., 5,0! pro die). Bei Kräftigen soll 1,0 als Antipyreticum ein- bis zweimal in 24 Stunden längere Zeit ohne Schaden gegeben werden können (*Heusner*). Bei Kindern zu 0,1—0,3 (*Hoppe*).



Nach *Demme* (1891) bei Kindern von 2—4 J. 0,1—0,2, bei solchen von 5—11 J. 0,2—0,5, bei 12—15jährigen zu 0,5 pr. dos.

Auch bei Polyarthritis rheumatica soll es wirksam sein (*Rohden, Mahmert* u. a.). Besonders gerühmt wird aber seine Leistung als Sedativum; es soll hier zu 1,0 intern (am besten mit Cognac oder condensirtem Bier, *Heusner*) energischer wirken als Antipyrin und Antifebrin, so bei Neuralgien, Migräne, Gastralgie, Schlaflosigkeit, Husten, speciell auch gegen Keuchhusten (*Heimann* 1889, in Dosen von 0,05—0,1 je nach dem Alter des Kindes), bei Influenza (4stündlich 0,3) etc.

Extern bei acutem Rheumatismus (*Taylor* 1894) in Salbenform (5,0 Phenac., 20,0 Lanolin., Ol. Olivae q. s., ut f. Ung.) zum Aufstreichen und in Lösung (5,0 Ph., 1000,0 Sp. Vin. mit einem Liter kochenden Wassers versetzt); in die Flüssigkeit getauchte Compressen möglichst heiss auf die schmerzhaften Stellen aufzulegen.

*Thymacetin*, ein von *Hoffmann* dargestelltes, dem Phenacetin homologes weisses krystallinisches, in Wasser wenig lösliches Pulver mit 136° Schmelzpunkt. Nach *Jolly's* Beobachtungen (1892) wirkte es in Dosen von 0,25—1,0 schmerzlindernd bei nervösem Kopfschmerz, manchmal hypnotisch.

*Benzacetin* (Phenacetincarbonsäure), in farblosen, in Wasser schwer, in Alkohol leicht löslichen, bei 205° schmelzenden Krystallnadeln, mit Basen in Wasser leicht lösliche Salze bildend, von *Frank* (1894) gleich dem Benzacetylithium als prompt wirkendes Mittel bei Migräne und als Sedativum bei verschiedenen Erregungszuständen nervöser, anämischer und hysterischer Frauen zu 0,5—1,0 befunden. Auch *A. Reiss* (1896, Therap. Monatsh.) hat namentlich in veralteten Fällen von habit. Kopfschmerz, Neuralgie, Migräne, gute Erfolge erzielt durch Combination von Benzacetin (85,8%), Citronensäure (5,7%) und Coffein (8,5%).

*Phenocollum hydrochloricum*, Salzsaures Phenocoll, die salzsaure Verbindung des basischen Phenocolls (Glycocoll-p-Phenetidin), in naher Beziehung zum Phenacetin stehend, ein weisses mikrokrystallinisches, in 16 Th. Wasser zu einer neutralen Flüssigkeit lösliches Pulver von salzig-bitterem Geschmacke, setzt nach den vorliegenden Erfahrungen von *Hertel, v. Mering, Herzog* (1891), *Cohnheim, Balzer* (1892) u. a. in Dosen von 0,25—0,5—1,0 (pro die 4,5—5,0) die Fiebertemperatur meist prompt herab, erzeugt aber meist starke Schweisse, zuweilen Collapserscheinungen, zumal bei geschwächten Personen. Bei Kindern, wo es auch gegen Keuchhusten versucht wurde, sah *Tripold* (1893) hochgradige Cyanose und schwersten Collaps eintreten und warnt geradezu vor seiner Anwendung bei fiebernden Kindern. Der Harn nimmt nach grossen Dosen eine braunrothe bis schwarzbraune Farbe an.

Von italienischen Autoren (*Albertoni, G. Cucco* 1893 u. a.) wird es als Ersatzmittel des Chinins bei Malariafiebern gerühmt.

Im ganzen scheint das Mittel als Antipyreticum, noch mehr als Antirheumaticum und Antineuralgicum den üblichen analogen Mitteln nachzustehen. Intern zu 0,25—0,5 bis 1,0 pro dos., 1,0—1,5—5,0 pro die in Pulv.

Neben Phenocollum hydrochloricum wird auch ein Ph. aceticum, welches schon in 3/4 Th. Wasser löslich ist, ein Ph. carbonicum und ein Ph. salicylicum geliefert.

Das letztere, gewöhnlich unter dem Namen Salocoll angeführt, ist ein weisses, in Wasser schwer lösliches Pulver von süsslichem Geschmack, welches in Dosen von 1,0—2,0 statt des salzsauren Phenocolls, dessen Nebenwirkungen ihm abgehen sollen, empfohlen wird.

*Triphenin* (Propionylphenetidin), in weissen, in Alkohol leicht löslichen, bei 120—121° schmelzenden Krystallblättchen, von *J. v. Mering* (1896) als Antipyreticum (zu 0,3—0,6 p. dos.) und Antineuralgicum (zu 1,0) erkannt; auch bei acutem Gelenksrheumatismus wirksam (*Gaude* 1897), besonders aber als schmerzlinderndes Mittel bei Migräne, Tabes etc. (*Frieser* 1898).

*Lactophenin*, ein Milchsäurederivat des p-Phenetidins (Lactyl-p-Phenetidid). Farbloses, geruchloses, etwas bitter schmeckendes krystallinisches Pulver, schwer in kaltem Wasser (1:500), leichter in heissem Wasser (1:55), sehr leicht in Weingeist, sehr wenig in Aether löslich, bei 117,5—118° schmelzend. Im ganzen ist seine Wasserlöslichkeit etwas grösser als jene des Phenacetins.

In experimentellen Untersuchungen fand *Schmiedeberg* (1894), dass Lactophenin prompt die künstlich erhöhte Körpertemperatur herabsetzt und (bei Kaninchen) eine Art Hypnose herbeiführt, Unempfindlichkeit gegen äussere Eingriffe, Hemmung der willkürlichen Bewegung und der Reflexerregbarkeit ohne Beeinflussung der Athmung und der Herzaction. Aehnliche Wirkungen entfaltet das Mittel nach verschiedenen Autoren (*Lecandowski*, *v. Jaksch*, *Jaquet*, *H. Strauss* 1894 etc.) auch bei kranken Menschen. Insbesondere wird es als Antipyreticum und Sedativum, resp. Antineuralgicum sehr hervorgehoben. *v. Jaksch* rühmt die günstige Wirkung bei Typhus, wo es mit der antipyretischen Wirkung auch einen auf den Verlauf der Krankheit, auf die Delirien etc. günstigen Einfluss ausübt. Aehnlich äussert sich *Jaquet*, der als besonderen Vorzug des Lactophenins die sedative, selbst hypnotische Wirkung betont, wozu allerdings etwas höhere Dosen (0,8—1,0) erforderlich sind. In manchen Fällen tritt darnach, 1—2 Stunden später, ein mehrstündiger ruhiger Schlaf ein, gewöhnlich aber nur beruhigende Wirkung. Nach *Witthauer* (1898) wirkt es besonders günstig bei Neuralgien aller Art, namentlich des Trigeminus, der Intercostalnerven und des Ischiadicus; es werde hier von keinem der anderen Mittel übertroffen. Auch bei acutem Gelenksrheumatismus und bei Influenza wird es von einigen Autoren gelobt.

Als Nebenwirkungen des Lactophenins sind einigemal beobachtet worden: Icterus catarrhalis, manchmal Erbrechen, Sch weiss, Benommenheit, Schwindel, Pulsbeschleunigung, ein Exanthem, angeblich auch Collapserscheinungen und einmal (*Jaquet*) ein abnorm starker Temperaturabfall (5,5°).

Intern gewöhnlich zu 0,5—1,0 pr. dos. bis 3,0 pro die in Pulv.

**Pyranthin**, Phenosuccin (p-Aethoxyphenylsuccinimid), in farblosen, sehr wenig in kaltem Wasser löslichen, bei 155° schmelzenden Krystallen. Sein Natronsalz ist in Wasser leicht löslich und wird als „lösliches Pyranthin“ verkauft. Beide Formen sollen die gleiche physiologische Wirkung haben. *Piutti* (1896) rühmt es als ausgezeichnetes Antipyreticum. Hauptsächlich von italienischen Autoren empfohlen. Nach *Gioffredi* (1898) besitzt es eine ausgesprochen sedative und antipyretische Wirkung, setzt auch die normale Körpertemperatur herab. Es wird im Organismus gespalten in seine Componenten (Bernsteinsäure und Phenetidin).

**Malarin**. Das citronensaure Salz des Acetophenonphenetidins soll ein starkes Antipyreticum und Sedativum sein (zu 0,5).

**Apolysin** (Monophenetidincitronensäure), eine dem Phenacetin nahestehende Verbindung (von je 1 Molecül Citronensäure und Phenetidin), ein weissgelbes krystallinisches Pulver von säuerlichem Geschmack, in 55 Th. kaltem Wasser, sehr leicht in heissem Wasser löslich, auch in Alkohol und Glycerin, bei 72° schmelzend, wirkt nach *v. Nencki* und *Javorski* (1895) antipyretisch und schmerzlindernd, zugleich auch antiseptisch (*Hesse* 1895). *Jež* (1896) fand, dass es zwar unschädlich zu sein scheint, dass aber die antipyretische Wirksamkeit sehr gering ist und dem Mittel schmerzlindernde Wirkung fehlt. Intern zu 0,5—1,0 p. dos., 3,0 und darüber pr. die.

**Citrophen** (Citronensaures p-Phenetidin), dem Apolysin sehr nahestehend (Verb. von 1 Molec. Citronensäure mit 3 Molec. Phenetidin), weisses, bei 181° schmelzendes, in ca. 40 Th. kaltem Wasser lösliches Pulver von angenehm säuerlichem Geschmacke (*Benario* 1895). Soll antipyretisch und antineuralgisch wirken und unschädlich sein. Nach *Treupel's* experimentellen Untersuchungen (1895) ist das letztere fraglich, da das im Organismus sich absplattende Paramidophenol energisch toxisch wirkt, sich äussernd durch heftige Reizerscheinungen seitens des Digestionstractes und der Nieren, sowie durch Einwirkung auf das Blut.

Intern zu 0,5—1,0 als Antipyreticum; bei Migräne, Neuralgien etc. sollen schon Dosen von 0,5 und weniger sehr gute Dienste leisten. Scheint wie das vorige in der Praxis wenig Anklang gefunden zu haben.

**Amygdophenin** (Aethylamygdophenin), ein substituirtes Paramidophenol, grauweisses, voluminöses, krystallinisches, in Wasser sehr schwer lösliches Pulver, soll nach *Stüvel* (1895) als Antirheumaticum, zum Theil auch bei Kopf- und Gliederschmerzen etc. in Dosen von 1,0 ein- bis mehrmal tägl., bis 6,0 p. die recht gut wirken.

**Thermodin** (Acetyl-p-Aethoxyphenylcarbaminsäureäthylester), in harten Krystallnadeln, sehr wenig in kaltem, leichter in heissem Wasser löslich, bei 95° schmelzend. Von *v. Mering* empfohlen als gutes Antithermicum. Gewöhnlich zu 0,5—0,7, bei Phthisikern mit 0,3 beginnend und allmählich steigend. Temperaturabfall gewöhnlich 2—2,5°. Einmal wurde ein masernartiges Exanthem darnach beobachtet. Auch als Anti-

neuralgicum, aber in durchschnittlichen Gaben von 1,5 wirksam, wenn auch langsam und nicht immer prompt. Gegen Influenza soll es zu 0,5 2—3mal tägl. sehr gut wirken.

**Malakin** (Salicylaldehyd-p-Phenetidin), in hellgelben, in Wasser unlöslichen, in Alkohol, Aether und Benzol löslichen, bei 94° schmelzenden Krystallnadeln als mildes, aber sicher wirkendes Antirheumaticum (besonders für empfindliche Patienten statt der Salicylpräparate, *Jaquet* 1893), Antipyreticum, Analgeticum und Anthelminthicum (*Ottolenghi* 1895) empfohlen. Int. 0,5—1,0.

**Neurodin** (Acetoxypyphenylurethan), in farb- und geruchlosen, sehr wenig in kaltem, leichter in heissem Wasser löslichen, bei 87° schmelzenden Krystallen. Setzt nach *v. Mering* (1893) bei acut fieberhaften Affectionen nach 0,5 die Temperatur durchschnittlich um 2,5—3,0° herab. Beim Wiederansteigen derselben wurden zuweilen nervöse Symptome und solche einer gastrischen Reizung, einmal ein masernartiges Exanthem beobachtet. Er möchte es als Antipyreticum nicht, wohl aber als Antineuralgicum, durchschnittlich zu 1,0 vortrefflich wirksam, empfehlen. Die Wirkung beginnt schon 1/2 Stunde nach dem Einnehmen.

**Pyrodinum**, Pyrodin, Hydracetin, ein dem Antithermin nahestehender Körper, erhalten durch Behandlung von Phenylhydrazin mit Essigsäure in der Wärme, bildet ein Gemenge von Substanzen, dessen wirksames Princip das Acetphenylhydrazin ist, welches viermal stärker wirken soll als das Pyrodin. Dieses stellt ein weisses, krystallinisches, geruch- und geschmackloses, schwer in kaltem Wasser und Aether, leichter in heissem Wasser, in Benzol und Chloroform lösliches Pulver dar. Es wurde von *J. Dreschfeld* (1888) an Stelle des Antipyrins etc. empfohlen und seither von mehreren Seiten (*Zerner*, *Revers*, *Lemoine*, *Ziegler* u. a.) eingehend geprüft; es hat sich aber als ein gefährliches Mittel, als ein starkes Blutgift erwiesen, dessen therapeutische Anwendung widerrathen wird. Selbst bei seiner externen Anwendung, wegen seiner reducirenden Eigenschaft bei Psoriasis in Salbenform (10%), woselbst es in der That heilsam zu wirken scheint (*Guttman*, *Oestreicher*), traten nicht unerhebliche Intoxicationserscheinungen (grosse Schwäche, wachsartige Blässe der Haut und der Schleimhäute, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schlaflosigkeit, in einem Falle deutliche icterische Verfärbung der Haut) ein.

**Agathin** (Salicylaldehyd-Methylphenylhydrazin) in weissen, grünlich schimmernden, in Wasser unlöslichen, in Alkohol, Aether etc. löslichen Krystallblättchen mit bei 77° liegendem Schmelzpunkt, geruch- und geschmacklos, wurde von mehreren Seiten, so zuerst von *Rosenbaum* (1892), als Antineuralgicum empfohlen. Scheint sich aber nicht bewährt zu haben.

**Antithermin**, Phenylhydrazin-Levulinsäure, 1887 von *Nicot* als Antipyreticum empfohlen, in farblosen, harten, zwischen den Zähnen knirschenden, fast geschmacklosen, bei 108° schmelzenden, in kaltem Wasser fast unlöslichen, leichter in heissem Wasser und Weingeist löslichen Krystallen, ist bezüglich seiner Wirkung nicht näher bekannt.

**Methylenblau** (Tetramethylthioninchlorhydrat), ein bekanntes, als Reagens und Färbemittel in der Mikroskopie verwendetes Pigment, ein dunkelgrünes, metallisch glänzendes Pulver, leicht in Wasser, weniger in Weingeist mit blauer Farbe löslich, ist zuerst von *Guttman* und *Ehrlich* (1891), dann auch von anderen Autoren als Antiperiodicum gegen Malariafieber, von *Immerwahr* (1891) u. a. gegen Neuralgien, angiospastische Migräne, nervösen Kopfschmerz, bei Herpes Zoster etc., extern gegen Pruritus vulvae (*Madden* 1895, Pinselungen) und Epitheliome des Gesichtes (*Du Castel*) empfohlen worden. Vorläufig fehlt es noch an ausgedehnten und gesicherten Erfahrungen über den Werth des Mittels, namentlich als Substitution des Chinins. Intern zu 0,1 pro dos., 0,5 pro die.

### 364. Antipyrinum, Phenyldimethylpyrazolonum, Oxydimethylchinicinum, Phenazonum, Antipyrin.

Weisses, krystallinisches, bitter schmeckendes, geruchloses Pulver oder krystallinische fettglänzende Blättchen, welche sehr leicht in Wasser, Weingeist und Chloroform, viel schwieriger in Aether (in 50 Th.) löslich sind, neutral reagiren, bei 111—115° (113°) schmelzen und, am Platinblech erhitzt, ohne Rückstand verbrennen.

Die wässrige Lösung nimmt beim Vermischen mit einem Tropfen Eisenchloridlösung eine sattrothe Färbung an, welche auf Zusatz von einigen Tropfen concentrirter

Schwefelsäure gelblich wird. Die verdünnte wässrige Lösung färbt sich auf Zusatz einer mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten salpetrigsauren Kalilösung blaugrün.

Das Antipyrin ist eine 1884 von *L. Knorr* synthetisch dargestellte, von *W. Filchner* in den Arzneischatz eingeführte, wohlcharakterisirte Base ( $C_{11}H_{12}N_2O$ ).

Die Resultate der experimentellen Untersuchungen von *Coppola*, *Demme*, *Pellacani*, *Mahnert*, *Sawadowski* u. a. über seine Wirkung weisen darauf hin, dass diese in einer Erregung, nach grossen Dosen in einer schliesslichen Lähmung der verschiedenen Theile des centralen Nervensystems, zumal der *Medulla oblongata*, besteht.

Die wesentlichsten Intoxicationserscheinungen bei Thieren bestehen in Krämpfen und Steigerung des Blutdruckes, mit nachfolgender motorischer Lähmung, Sinken des Blutdruckes, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und der Sensibilität.

Nach *Demme* (1884) ist Antipyrin ein Protoplasmagift. Bei directer Einwirkung auf die Muskelsubstanz tritt rasch Unerregbarkeit derselben auf, woraus sich die nach grossen Dosen rasch eintretende Herzlähmung erkläre. Bei kleineren, aber noch toxischen Dosen (0,03 beim Frosche, 0,5 beim Kaninchen) treten vor allem Erscheinungen seitens des Centralnervensystems in den Vordergrund, zuerst Reizung der verschiedenen Centralapparate desselben, dann Lähmung. Die anfängliche Reizung betrifft sowohl die musculomotorischen als die vasomotorischen Centren (allgemeine clonische Krämpfe, Steigerung des Blutdruckes), die spätere Lähmung ergibt sich aus dem schliesslichen Schwinden der Reflexerregbarkeit und dem continuirlichen Sinken des Blutdruckes.

Bei Fröschen steigern nach *F. Coppola* (1885) Dosen von 0,02—0,04 die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, Gaben von 0,05—0,08 erzeugen tetaniforme Convulsionen, noch grössere Lähmung der Nervencentren ohne vorherige Erregung. Das Herz wird nicht beeinflusst, es steht erst nach Lähmung des Rückenmarkes und der *Medulla oblongata* in Diastole still.

Nach *Choupe* (1887) und *F. Mahnert* (1888) sind die tetanischen Krämpfe im Gegensatze zu den Strychninkrämpfen von äusseren Einflüssen unabhängig. Dabei ist ein progressives Befallenwerden der hinteren zu den vorderen Muskelgruppen zu beobachten. *Pellacani* fand, dass bei Warmblüthern Dosen von 0,25—0,3 p. Kgrm. Körpergewicht Beschleunigung des Herzschlages und dauernde Blutdruckerhöhung, grössere Dosen Sinken des letzteren unter bedeutender Erweiterung der peripheren Gefässe bewirken.

Auf den Chemismus des Blutes scheint es ohne Einfluss zu sein; die rothen Blutkörperchen werden erst bei einem 2 $\%$ igen Gehalt des Blutes an Antipyrin zerstört (*Sawadowski* 1888).

Die Absonderung des Magensaftes und die Verdauung soll es in therapeutischen Dosen nicht beeinflussen (*Sawadowski*).

Die antizymotische und antiseptische Wirksamkeit des Antipyrins scheint keine erhebliche und jedenfalls eine geringere zu sein, als jene anderer verwandter Mittel, z. B. des Chinins und der Salicylsäure.

Oertlich wirkt es reizend, erzeugt bei Application in Substanz auf wunden Stellen heftige brennende und stechende Schmerzen (*Bosse* 1886), beim Einstreuen ins Auge heftiges Brennen, Lichtscheu, starken Thränenfluss und selbst Entzündung (*Aldor* 1888) und von verschiedenen Autoren wird die Schmerzhaftigkeit seiner subcutanen Anwendung, das Auftreten von Entzündung, Abscessbildung, selbst Gangrän (*Hays* 1887) an der Applicationsstelle hervorgehoben. Auch die nach grossen, intern eingeführten Mengen auftretenden Magen- und Unterleibschmerzen, zum Theil auch das Erbrechen, sind wohl von der örtlich reizenden Wirkung abzuleiten.

Der örtlichen Reizung bei subcutaner Application folgt ein gewisser Grad von localer Anästhesie, wie bei vielen Substanzen, womit wohl auch die von mehreren Seiten constatirte örtlich analgesirende Wirkung zusammenhängt.

Das Antipyrin wird von der Schleimhaut des Digestionstractus und vom Unterhautzellgewebe leicht und rasch resorbirt und durch den Harn eliminirt.

Es ist sicher nach 2 Stunden (*Caruso*) und (nach dem Einnehmen von 3,0—6,0) spätestens nach  $4\frac{1}{2}$  Stunden und noch 33—56 Stunden lang (*Reihlen*) darin nachweisbar. Die Elimination erreicht 3—4 Stunden nach der Einführung des Mittels ihr Maximum (*Pröbram*).

Der Antipyrinharn ist dunkler gefärbt, tiefgelb bis dunkelorange und nimmt schliesslich eine rothe Farbe an (*Reihlen*). Der Nachweis des Antipyrins darin gelingt leicht durch die oben angegebenen Reactionen (Eisenchlorid, salpetrige Säure).

Nicht fiebernde Menschen vertragen in der Regel selbst grössere Gaben von Antipyrin, ohne auffällige Erscheinungen zu bieten. Der Puls wird frequenter, gespannter, etwas Schweiß stellt sich ein; ab und zu werden leichte Kopfschmerzen und gastrische Störungen angegeben. In einzelnen Fällen, wahrscheinlich von Idiosyncrasie abhängig, hat man verschiedene, selbst bedenkliche Erscheinungen, wie sie weiter unten als Nebenwirkungen des Antipyrins angeführt sind, selbst schon nach kleineren Dosen eintreten gesehen.

Nach grossen, intern eingeführten Antipyrinmengen wurden Magen- und Unterleibschmerzen, Nausea, Erbrechen, grosse Aufregung, starke Röthung des Gesichtes, beschleunigter Puls, Herzklopfen, Präcordialangst, Muskelzuckungen etc., später Schüttelfrost und Collapserscheinungen beobachtet.

So in dem von *F. Spitzer* (1890) beschriebenen Falle, einen gesunden Mann betreffend, welcher in selbstmörderischer Absicht 8,0 Antipyrin innerhalb einer Stunde zu sich genommen hatte.

Die Körpertemperatur wird bei gesunden (oder doch nicht fiebernden) Menschen und Thieren durch kleine Antipyrindosen nicht verändert oder bisweilen etwas erhöht. Nach grösseren Dosen hat man bald keinen Einfluss auf die normale Körperwärme, bald eine Herabsetzung derselben um Zehntelgrade bis über  $1^{\circ}$  beobachtet.

Bei Fiebernden dagegen setzt Antipyrin die erhöhte Körpertemperatur in der Regel prompt bis zur Norm oder selbst darunter herab.

Die Zeit des Eintrittes dieser Wirkung, ihre Stärke und Dauer hängen von den bei Chinin besprochenen Umständen (Grösse der Dosis, Form und Art der Darreichung, Natur und Stadium der Krankheit etc.) ab. Eine Menge von 5,0—6,0 Antipyrin, in dreistündlichen Dosen gereicht, setzt bei acut fieberhaften Krankheiten die Körpertemperatur um  $1\frac{1}{2}$ — $3^{\circ}$  und selbst mehr herab.

Der Temperaturabfall,  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Einverleibung der ersten Dose beginnend, erfolgt alsdann continuirlich und allmählich. Nach 3—5 Stunden hat die Temperatur den tiefsten Stand erreicht, auf welchem sie 1—2 Stunden bleibt, um dann allmählich wieder anzusteigen. Die Gesamtdauer der antipyretischen Wirkung beträgt bis 15 Stunden und kann selbst bis auf 24 Stunden sich erstrecken.

Auch die Pulsfrequenz wird bei Fiebernden durch Antipyrin fast constant herabgesetzt. Eine Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes findet nicht statt, wohl aber wird nach den Angaben zahlreicher Beobachter (*v. Noorden, Cahn, Demme, Reihlen, Müller* etc.) die Spannung der Arterienwand erhöht.

Häufig werden bei der therapeutischen Anwendung des Antipyrins, speciell bei seiner Anwendung als Antipyreticum, mehr oder weniger

hervortretende unangenehme, mitunter selbst gefahrdrohende Nebenwirkungen beobachtet. Ihre Zahl ist eine sehr grosse.

In manchen Fällen kam es, mitunter schon nach gewöhnlichen therapeutischen Dosen, zu mehr oder weniger schweren Intoxicationserscheinungen.

In einem von *Guttman* (1892) mitgetheilten Falle bot ein Mann, der innerhalb einiger Tage 10,0 Antipyrin zu sich genommen hatte, das Bild eines im Stadium der Asphyxie befindlichen Cholera-kranken, so dass er als choleraverdächtig dem Krankenhause eingeliefert wurde: Schwerer Collaps, Wadenkrämpfe, kühle Extremitäten, herabgesetzte Körpertemperatur, Erbrechen (aber Stuhl normal), heisere Stimme etc.

Gelegentlich der Besprechung dieses Falles warnt *Guttman* vor dem Missbrauch des Antipyrins und erklärt, dass er, obwohl seinerzeit an der Einführung dieses Mittels in die Therapie mitbetheiligt, seither mit dessen Anwendung sparsamer geworden ist.

Schon 0,5 Antipyrin erzeugten bei einem jungen Manne Schüttelfrost, Fieber, Cyanose, oberflächliche Respiration, sehr schwachen beschleunigten Puls, Gefühl von Brennen in der Haut (*Eisenmann* 1897).

Sehr oft beobachtet man gastrische Erscheinungen: Uebelkeit, Sodbrennen, Brechneigung, Druck oder Schmerzen im Epigastrium, nicht selten Erbrechen, und zwar häufiger bald nach der Einführung des Mittels und bei Männern, als später, nach dem Eintreten der Wirkung und bei Frauen, besonders häufig bei schwächlichen Individuen, anämischen Kindern, bei Phthisikern und Typhuskranken. Auch nach externer Application (im Clysmas, subcutan) hat man gastrische Störungen eintreten gesehen. Zuweilen kommt es bei längerer Anwendung zum Widerwillen gegen das Einnehmen des Mittels. Seltener sind andauernde Verdauungsstörung, Verstopfung oder Diarrhoe. *Pinzani* (1889) will beobachtet haben, dass Kinder, deren Mütter intra partum Antipyrin erhalten hatten, in den ersten Lebenstagen an starken Durchfällen litten.

Der meist den Temperaturabfall begleitende mässige, nicht lästige Schweiß wird zuweilen, besonders bei starkem Abfall der Temperatur, dann bei geschwächten Leuten und besonders bei den zum Schwitzen geneigten Phthisikern sehr profus und lästig. Nach *v. Noorden* (1884) und *Pusinelli* (1885) lässt er sich durch vorausgeschickte Agaricin- oder Atropingaben (0,01 resp. 0,001), ohne Beeinträchtigung der Grösse der antipyretischen Wirkung, vermeiden oder doch vermindern.

Kältegefühl, Frösteln kommt beim Wiederansteigen der Temperatur häufiger, seltener Schüttelfrost, dieser besonders beim raschen Ansteigen, vor.

Gefühl von Mattigkeit macht sich häufig beim Abfall der Temperatur bemerkbar, seltener kommt es, zumal bei starkem Absinken der Temperatur, welches bis zu subnormalen Temperaturen (bis 34,4° beobachtet) führen kann, zu deutlichen, selbst schweren Collapserscheinungen, namentlich bei Typhuskranken und Kindern. In der Literatur sind einige Fälle verzeichnet, wo der Collaps zum Tode geführt hat.

Von Erscheinungen seitens des Centralnervensystems sind, zumal nach grossen Dosen und nach längerer Anwendung, Schwindel, Kopfschmerzen, oft sehr heftige, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, auch Schwerhörigkeit, vorübergehende Amaurose, Parästhesie an den Händen, Apathie, Benommenheit, Gedankenverwirrung, Gedächtnisschwäche, Somnolenz, Coma, in anderen Fällen Angst, Schreckhaftigkeit, grosse Aufregung, rauschartiger Zustand, Delirien, epileptiforme Krämpfe beobachtet worden.

Von Störungen der Kreislauforgane werden starkes Pulsiren, heftiges Herzklopfen, Arrhythmie, intermittirender Puls, Cyanose, besonders an den Extremitäten und im Gesichte, angegeben. Der längere Gebrauch des Antipyrins in grösseren Dosen scheint bei manchen Individuen zum Auftreten von Blutungen aus verschiedenen Organen (Nase, Bronchien, Darmcanal) zu disponiren.

Zu den häufigsten, nach interner sowohl, wie nach externer Anwendung des Antipyrins auftretenden, relativ am häufigsten bei Typhuskranken beobachteten Nebenwirkungen gehören Hautexantheme (in 10% der Fälle; bei Frauen etwas häufiger als bei Männern). Sie stehen wohl im Zusammenhange mit einer Wirkung des Antipyrins auf die vasomotorischen Nerven. Am häufigsten wird ein masernähnlicher, seltener ein scharlach-, urticaria-, miliariaartiger, ein purpuraähnlicher oder blasiger Ausschlag, meist am Rumpfe und an den Gliedmassen, zuweilen auch im Gesichte, gewöhnlich erst nach länger dauernder Einführung grösserer Mengen des Mittels, mitunter aber auch schon nach kurzem Gebrauche desselben in kleinen Gaben beobachtet. Für gewöhnlich besteht das Exanthem frei von Allgemeinerscheinungen und subjectiven

Beschwerden nur wenige Tage, um mit dem Aussetzen des Mittels zu verschwinden; zuweilen aber ist es von lästigem Jucken und Brennen der Haut, selbst von Fiebererscheinungen begleitet. Man hat auch beobachtet (*v. Jaksch*), dass bestehende Exantheme hämorrhagischen Charakter annehmen. *Eichhorst* (1892) beobachtete nach einer einmaligen Dose von 0,5 Antipyrin, und zwar erst am 10. Tage nachher das Auftreten eines über den ganzen Körper verbreiteten masernähnlichen Exanthems, welches sieben Tage lang stand und ganz allmählich schwand (Späthexanthem), in einem anderen Falle schon eine Stunde nach dem Einnehmen von 1,0 Antipyrin ein grossfleckiges, nach einigen Stunden schwindendes, dann vier Tage später ein weiteres masernähnliches, mehrere Tage stehendes Exanthem (Frühexanthem und recidivirendes Exanthem), obwohl das Antipyrin nicht weiter genommen worden war. Frühexantheme sind auch von *Hahn* (1889) nach 2,0 Antipyrin binnen  $1\frac{1}{4}$  Stunde und von *Young* (1890) nach 0,4 Antipyrin binnen 30 Minuten beobachtet worden. Hieher gehören auch die zuweilen als Nebenwirkungen des Antipyrins zu beobachtenden ödematösen Schwellungen, am häufigsten im Gesichte, auch an den Genitalien, Händen und Füssen, Niessen, Thränenfluss, Conjunctivitis, Rhinitis, Bronchitis und Heiserkeit.

Zu den seltensten Nebenwirkungen des Antipyrins (*E. Falck*, 1890, führt aus der Literatur sieben Fälle an) gehört die sogenannte conträre Wirkung, darin bestehend, dass das Mittel, nachdem es eine Zeitlang gut, resp. temperaturherabsetzend gewirkt hatte, bei neuerlicher Einführung, mitunter schon nach ganz kleinen Gaben, unter Schüttelfrost etc. eine plötzliche, oft beträchtliche Steigerung der Temperatur (z. B. in dem Falle von *Fedeli* auf  $41,5^{\circ}$ , in jenem von *Laache* und von *Müller* auf  $40,8^{\circ}$ ) erzeugt.

Von sonstigen Nebenerscheinungen sind ab und zu beobachtet worden Albuminurie (besonders bei Diabetikern), Ischurie, Melliturie, Blasenkrampf, unwillkürlicher Abgang von Harn.

Die Angaben über die Ursache der antipyretischen Wirkung des Antipyrins sind nicht übereinstimmend. Von einzelnen Autoren (*Bettelheim*, *Copolla*, *Pellacani*) wird das Hauptgewicht gelegt auf die infolge der durch das Mittel herbeigeführten Erweiterung der Hautgefässe vermehrte Wärmeabgabe, von anderen (*C. Engel*) auf die durch dasselbe erzeugte Herabsetzung des Stoffwechsels und die damit zusammenhängende Verminderung der Wärmeproduction. Offenbar sind beide Factoren bei jener Wirkung theilhaftig. Auch die Frage einer Beeinflussung des Wärmeregulationencentrums durch Antipyrin wurde (von *Girard* 1887, *Sawadowski* 1888, *Gottlieb* 1890 etc.) experimentell studirt.

Nach *Gottlieb's* experimentellen Untersuchungen wird durch Antipyrin die Wärmeabgabe bei Kaninchen, und zwar bei normalen Thieren um 10–20%, bei durch Gehirnstich gesteigerter Körpertemperatur bis um 55% erhöht. Dabei ist die Wärmeproduction gleichfalls vermehrt. Unter dem Einflusse des Antipyrins fällt zwar die Körpertemperatur bei den Versuchsthieren infolge der vermehrten Wärmeabgabe, aber in keinem Falle um die ganze abgegebene Wärmemenge, sondern um eine geringere Anzahl von Calorien.

Bezüglich der Beeinflussung des Stoffwechsels durch Antipyrin fand *Umbach* (1885) im Selbstversuche eine wesentliche Verminderung des Gesamtstickstoffs im Harn und hieraus hervorgehend eine durch Antipyrin herbeigeführte Verlangsamung des Stoffwechsels. Nach *C. Engel* (1886) vermindert Antipyrin die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs durch Herabsetzung des Eiweisszerfalles bei Fiebernden erheblicher (um 16–25%) als bei Gesunden. *L. Riess* (1886) constatirte bei Typhuskranken nach längerer energischer Darreichung des Mittels, infolge deren die Temperatur durch mehrere Tage continuirlich herabgesetzt wurde, eine Verminderung der Stickstoffausscheidung um 15–30% und *R. H. Chittenden's* (1888) Versuche an einem 77 Kgrm. schweren Manne zeigen, dass bei Gesunden das Antipyrin auf den Eiweissumsatz entschieden hemmend einwirkt, wie sich aus der verminderten Ausscheidung von Harnstoff und Harnsäure unter dem Einflusse des Antipyrins herausstellte.

Dem gegenüber fand *Munco Kumagawa* (1888), dass beim gesunden Hunde Antipyrin selbst in grossen Dosen weder eine Verminderung, noch eine Vermehrung der Gesamtstickstoffausscheidung im Harn, dagegen eine sehr starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung erzeugt.

*J. Sawadowski* glaubt auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen aussprechen zu dürfen, dass die durch Antipyrin herbeigeführte Verminderung des Stoffwechsels nicht auf einer directen Beeinflussung der Oxydation in den Geweben beruhe und ähnlich spricht sich auch *R. Gottlieb* aus. Nach dem erstgenannten Forscher lässt sich die Wirkung des Antipyrins in folgender Weise erklären: es bewirkt 1. Steigerung der Wärmeabgabe, indem es das wahrscheinlich im vorderen Abschnitt der Corpora striata gelegene specielle vasomotorische Centrum reizt, und 2. Herabsetzung der Wärmeproduction, indem es wahrscheinlich eine Lähmung des im (hinteren) sogenannten trophischen Abschnitt der Corpora striata befindlichen wärmeproducirenden Theiles desselben bewirkt oder vielmehr den die Wärmeproduction hemmenden Theil reizt.

*Tappeiner* (Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1892) weist nach, dass Antipyrin bei Kaninchen eine nicht unbedeutende Vermehrung der Harnmenge, deren Ursache wahrscheinlich in den Nieren zu suchen ist, bewirke. Vermuthlich ist darnach auch die bei fiebernden Menschen nach Antipyrin häufig beobachtete starke Diurese nicht allein von der Herabsetzung der Körpertemperatur und den davon abhängigen Momenten abzuleiten. Nach *Cardi* und *Vallini* (1896) dagegen wirkt Antipyrin vaso-constrictorisch auf die Nieren, unabhängig vom Circulationssystem. Es erzeugt Verminderung der Harnabsonderung, welche einige Zeit anhält.

Therapeutische Anwendung findet das Antipyrin intern, resp. subcutan oder im Clysmata hauptsächlich a) als Antipyreticum, und zwar nach übereinstimmenden Erfahrungen lediglich als symptomatisches Mittel; nur beim acuten Gelenksrheumatismus wird es von zahlreichen Autoren geradezu als Specificum, gleich der Salicylsäure, bezeichnet. Nach einigen ist es hier der letzteren überlegen, nach anderen steht es derselben nach.

Von acut fieberhaften Krankheiten scheint es besonders bei Typhus (*T. abdominalis*, *exanthematicus*, *recurrens*) sich als Antipyreticum zu bewähren, weniger bei Scarlatina und Erysipel; bezüglich seines Werthes bei Pneumonie sind die Angaben nicht gleichlautend. Auch bei Phthise wird seine Wirksamkeit gerühmt.

b) Als Nervinum bei den verschiedensten schmerzhaften und krampfhaften Affectionen wird Antipyrin, seitdem von Frankreich aus auf seine Wirksamkeit in dieser Richtung hingewiesen wurde, ausserordentlich häufig gebraucht, so bei Kopfschmerzen, Hemikranie, Neuralgien (zumal des Trigeminus), gegen die lancinirenden Schmerzen der Tabetiker, gegen nervösen Ohrenschmerz, Koliken etc. Sehr gerühmt ist es ferner fast als Specificum bei Pertussis von zahlreichen Autoren (*Demuth*, *Windelband*, *Sonnenberger*, *Graefe*, *Griffith* etc.), auch gegen Chorea, Epilepsie und Seekrankheit (*Bonnet*, *Boudouin*, *M. Cohn* u. a.). Vereinzelt, zum Theil zweifelhafte oder selbst abgewehrte Empfehlung hat es auch gegen zu schmerzhaftes Wehen (*Laget*, *Steinthal*; im Clysmata 2,0), Diabetes, Polyurie und andere Krankheiten gefunden.

Sonst extern als reizendes, antiseptisches, schmerzlinderndes und hämostatisches Mittel in Substanz und Lösung zur Behandlung atonischer Geschwüre am Unterschenkel (Solut. z. Verb., Streupulv., *Bosse*), von Hämorrhoidalgeschwüren (*Schreiber*), zur Blutstillung bei Epistaxis (Aufschnupfen einer 5%igen Solut.; *Casati*), bei Wunden (4 bis 5% Solut., Streupulv.), bei Hämorrhoiden (Supposit., *Huchard*), Hämoptoe (Inhalat. 1% Solut., *Olikhou*), zum Wundverband als Antisepticum (5%ige Solut., *Neudörfer*), bei schweren Cystitisformen (Inject. 2–3%ige Solut., *Mahner*); bei Cornealtrübungen als Streupulver gleich Calomel (*Aldor*); gegen Diarrhoe der Kinder, gegen Dysenterie (Clysmata), als örtlich anästhesirendes Mittel des Rachens und Kehlkopfs (in 30–50%iger Solut. oder Pulv. (*J. Neumann*)).

Dosirung. Intern als Nervinum meist 1,0–2,0, 1–3mal tägl., als Antipyreticum gewöhnlich zu 0,5–2,0 pro dos., bei kräftigen Individuen 5,0–6,0 in drei einstündlichen Dosen in Pulvern (in Wasser



gelöst zu nehmen) oder Solut. (6,0 : 120,0); 2,0! pro dos., 6,0! pr. die Ph. A. Mit 0,5 als Probedosis beginnend; 5,0—6,0 pro die sollen bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Bei Phthisikern und herabgekommenen Leuten sind kleinere Dosen zu geben. Bei Kindern im 1. Lebensjahre 0,75, bei älteren Kindern 1,0—4,0 pro die (*Fيلهنه*).

Nach *Penzoldt* 2—3stündliche Gaben von soviel Decigrammen, als das Kind Jahre zählt. Nach *Demme* soll die Specialdosis bei Kindern 0,2—0,5, bei Erwachsenen 2,0 ohne sorgfältige Ueberwachung nicht überschreiten. Bei *Pertassis* Kindern 3—4mal soviel Decigramme, als das Kind Jahre zählt (*Windelschmied*); 1,0 Antip., Vin. Tokay., Aq. dest. aa. 25,0, Syr. fl. Aur. 50,0; 2stündlich 1 Kaffeel. voll (*Windelband*). Bei Bronchopneumonie der Kinder nach *Demme* am besten in Solution mit etwas Zucker und einigen Tropfen Cognac, bei Kindern von 2—4 Jahren 0,2—0,4, bei solchen von 5 bis 10 Jahren 0,5—0,75, bei 11—15jährigen zu 0,8—1,0.

Extern. Im Clyisma in denselben Dosen wie intern. Subcutan zu 0,25—0,5 (Solut. 1 : 2 oder 1 : 1, davon  $\frac{1}{4}$ —1 *Pravaz'sche* Spritze, 0,25—1,0 respective 0,125—0,5 Antipyr. entsprechend) von zahlreichen Autoren (*G. Séé, Fraenkel, Hirsch, Graefe, Wolff, Merkel* etc.) sehr empfohlen, von anderen wegen Schmerzhaftigkeit etc. verworfen. Statt der subcutanen Application empfiehlt *Mahnert* die intramusculäre (0,5—1,0).

**365. Antipyrinum Coffeino-citricum**, Antipyrincoffeincitrat. Eine filtrirte wässrige Lösung von 90 Th. Antipyrin, 9 Th. Coffein und 1 Th. Citronensäure zur Trockene eingedampft. Weisse krystallinische, bei 97° schmelzende, sehr leicht in Wasser, Weingeist und Chloroform, schwieriger in Aether lösliche Masse von bitterem und etwas salzigem Geschmacke.

Dieses Präparat wurde unter dem Namen Migränin von *Overlach* (1894) als Antineuralgicum, besonders gegen Migräne empfohlen und als die zur Beseitigung dieses Uebels erforderliche Dose 1,1 angegeben.

Die Wirksamkeit des Mittels wird fast allgemein bestätigt, von einzelnen Autoren nicht nur bei Migräne, sondern auch bei anderen Formen des Kopfschmerzes.

Wiederholt wurden aber bei seiner Anwendung unangenehme, selbst beunruhigende Zufälle, eine förmliche Intoxication, beobachtet.

So von *Woborn-Wilde* (1894) nach der angegebenen Dose von 1,1 bei einer an Migräne leidenden Frau, sich in Gefühl von starkem Unwohlsein, Zittern der Glieder, profusam Schweisse, Cyanose der Lippen, Frost, Magenschmerzen, Brechneigung und Collapserscheinungen äussernd. Solche wurden auch bei einem jungen, kräftigen, etwas chlorotischen Mädchen  $\frac{1}{3}$  Stunde nach dem Einnehmen des Mittels beobachtet und *Freudenberg* (1895) berichtet über Fälle, wo nach der internen Einführung von 0,5, resp. 1,0 des Mittels Schwindel- und Ohnmachtsgefühl, beziehungsweise eine eigenthümliche Wirkung desselben auf die Schleimhäute, bei Eiseskälte der Haut cyanotische Färbung der sichtbaren Schleimhäute, Schaum vor dem Munde, Ohrensausen, hochgradige Steigerung des Kopfschmerzes und Harndrang gesehen wurden. Bei einer Frau, welche 0,55 Migränin eingenommen hatte, traten starke Schwellung im Gesichte, namentlich der Lippen, Schwellung und Wundgefühl der Zunge, Schmerzen und Thränen der Augen, behinderte Sprache und starke Salivation, Schüttelfrost, Ohnmachtsanfälle, Erbrechen, Durchfälle, Schlaflosigkeit und ein juckendes Exanthem auf (*Scheel* 1897).

Nach *Ewald* coupirt die angeführte Gabe von 1,1 (2stündlich in Pulv.) fast ausnahmslos den Anfall; in den meisten Fällen war eine Dose genügend, in vielen Fällen reichen zwei Dosen aus; mehr als drei Dosen waren nicht nöthig.

Das Mittel ist möglichst frühzeitig, sofort bei Beginn der ersten Anzeichen, wo möglich nüchtern, zu nehmen und mindestens 2 Stunden nach dem Einnehmen desselben nichts zu geniessen. Wenn der Kopfschmerz 1 Stunde nach dem ersten Pulver nicht geschwunden ist, so soll man nicht sofort ein zweites Pulver folgen lassen, da die volle

Wirkung erst nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden eintritt, dann aber kann man eine zweite Gabe folgen lassen. Wichtig ist, dass der Patient nach der ersten Gabe 1— $1\frac{1}{2}$  Stunden ruhig liegen bleibt (*Ewald*).

Ph. A. hat das Mittel aufgenommen mit den Maximaldosen: 1,5! pro dos., 3,0! pro die.

**366. Antipyrinum salicylicum**, Antipyrinsalicylat, Salipyrin. Ph. A.

Weisse, glänzende, geruchlose Krystalschüppchen von herbe-süsslichem, dann säuerlichem Geschmacke, bei  $91-92^{\circ}$  schmelzend, schwer in (200 Th.) kaltem, leichter in heissem Wasser, leicht in Weingeist und Chloroform löslich. Die wässerige Lösung reagirt sauer.

Salipyrin wird durch Erwärmen einer Mischung von Acid. salicylicum und Antipyrin hergestellt; rein erhalten durch Umkrystallisiren aus Alkohol.

Man schreibt dem Salipyrin die combinirte Wirkung des Antipyrins und der Salicylsäure zu; es wird von vielen Seiten als Antipyreticum, Antirheumaticum und Antineuralgicum, insbesondere auch bei Influenza gerühmt.

Nach einigen Autoren soll es aber keine Vorzüge vor anderen ähnlichen Mitteln haben. Am besten soll es sich als Antineuralgicum bewähren, weniger als Antirheumaticum und Antipyreticum. In manchen Fällen erzeugte es Sodbrennen, Erbrechen, Kopfweh, Schweiss und mitunter Exantheme (*Hitschmann* 1893, *Schmey* 1897).

Intern 1,0—2,0 m. t. Die Tagesdosen bei Neuralgien brauchen selten über 2,0 zu gehen, oft genügt 1,0; bei acutem Gelenksrheumatismus in den Nachmittagsstunden (von 3 Uhr ab) in Dosen von 1,0 in  $\frac{1}{4}$  bis 1stündigen Intervallen (3—8mal) je nach der Schwere des Falles (*Hennig* 1891), in Solut. od. Pulv. Bei Metrorrhagien und Menorrhagien in Pastillen, 3mal tägl. eine à 1,0 Salipyrin (*Orthmann* 1895). Ph. A. hat als Maxim. Dos. 2,0! p. dos., 6,0! pr. die.

**Tolpyrimum**, Tolyantipyrinum, Tolypyrin, das dem Antipyrin entsprechende Pyrazolon aus p-Tolyldiazin und Acetessigester, in farblosen, bei  $136-137^{\circ}$  Grad schmelzenden, in 14 Th. Wasser, in Weingeist leicht, in Aether sehr schwer löslichen Krystallen von stark bitterem Geschmack; soll besonders als Nervinum, aber auch als Antipyreticum und Antirheumaticum in der Stärke der Wirkung dem Antipyrin ganz gleichwerthig sein. Noch mehr aber wird sein Salicylat, unter dem Namen Tolysal, in farblosen, bei  $101-102^{\circ}$  schmelzenden, schwer in Wasser, leicht in Alkohol löslichen Krystallen, besonders bei acutem Gelenksrheumatismus gerühmt.

In acuten Fällen wirkt es angeblich in Gaben von 0,5—1,0, 5mal tägl. mindestens ebensogut, wie Natr. salicylic. in den üblichen Dosen, ohne Ohrensausen etc. zu erzeugen; bei verschleppten Fällen zeigt es sich wirksam, während gerade diese Fälle durch Natr. salicyl. nicht besonders stark beeinflusst werden, 5mal tägl. 1,0 (*Dornblüth* 1894). Auch bei veraltetem Muskel- und Gelenksrheumatismus. Zu 1,0—3,0 als wirksames Anodynum und zu 4,0—8,0 pro die als kräftiges Antipyreticum (*Hennig* 1893). Es soll keine cumulative Wirkung haben; Angewöhnung soll nicht eintreten. Auch antiseptische Wirkung wird ihm zugeschrieben.

**Pyramidon**, ein Antipyrinderivat (Dimethylamido-Antipyrin), gelblich-weisses, krystallinisches, so gut wie geschmackloses, bei  $108^{\circ}$  schmelzendes, in Wasser, (1:10) in Alkohol und Benzol leicht, in Aether schwer lösliches Pulver. Die Lösung färbt sich mit Eisenchlorid vorübergehend intensiv blauviolett.

Nach *W. Filehne* (1896) wirkt es auf das Nervensystem, den Blutdruck, auf die Steigerung der Wärmeabgabe bei normalen Thieren durchaus analog dem Antipyrin, ebenso ist der Mechanismus der Entfieberung der gleiche. Aber das Pyramidon ist schon in wesentlich kleineren Dosen wirksam (bei Warmblütern und Menschen fast 3mal so wirksam); seine Wirkung entwickelt sich allmählicher und dauert länger, hat eine viel mildere und relativ länger dauernde Beeinflussung und diese Eigenschaft dürfte als Vorzug vor

dem Antipyrin anzusehen sein. Für Erwachsene erscheinen Dosen von 0,3—0,5, 1-bis 2mal tägl. zweckmässig. Auch gegen Schmerzen verschiedener Art hat sich das Mittel bewährt.

Auch *Horneffer*, *Roth* (1898) u. a. rühmen die prompte Wirkung des P. als Antipyreticum und Antineuralgicum. *Roth* bezeichnet es als eines der zuverlässigsten Antipyretica, welches bei hektischem Fieber besser wirkte, als die anderen Fiebermittel; nur in relativ wenigen Fällen wurde es nicht vertragen. Bei acutem Gelenksrheumatismus gleiche es dem Natr. salicyl., ohne dessen unangenehme Nebenwirkungen zu theilen und ebenso bemerkenswerth sei seine schmerzlindernde Wirkung. Bei Kopfweh (0,3—0,5) war es fast stets wirksam; die Wirkung tritt selten vor  $\frac{1}{2}$  Stunde, manchmal nach 1—2 Stunden auf; bei Neurasthenikern und Hysterischen versagte es oft (*Laudenheimer* 1898). Dagegen waren die Erfahrungen von *Brandeis* (1898) bei der Behandlung Typhöser recht ungünstig (0,1—0,2); es trat wohl antipyretische Wirkung ein, aber langsam und unsicher, ausserdem wurden enorme Schweisse, grosse Abgeschlagenheit und einmal Collaps beobachtet. *Feuerstein* (1897) beobachtete wohl (bei Phthisikern) fast stets antipyretische Wirkung; dagegen erwies sich das Mittel als Antirheumaticum (0,5 mehrmals täglich) und als Antineuralgicum als ungenügend oder nicht besonders brauchbar.

Von in jüngster Zeit empfohlenen, hieher gehörenden Mitteln mögen noch angeführt werden: *Phenosal* (Salicylessigsäure-p-Phenetidin) und *Pyrosal* (Salicylessigsäures Antipyrin), in Wasser, Weingeist und Aether schwer lösliche Krystallpulver, ersteres bei 182°, letzteres bei 149—150° schmelzend. Von *Burghart* (1898) klinisch geprüft; es sollen damit als Antipyretica und Antineuralgica gute Erfolge erzielt worden sein. Int. zu 0,5 p. dos., 2—5mal tägl.

*Phesin* (ein Sulfoderivat des Phenacetins) und *Cosaprin* (ein Sulfoderivat des Antifebrins), blassrothbraunes, resp. grauweisses, amorphes, geruchloses, salzig schmeckendes, sehr leicht in Wasser lösliches Pulver. Beide Präparate sollen eine energische antipyretische Wirkung besitzen und vom Phenacetin resp. Antifebrin sich durch Leichtlöslichkeit, rasche Wirkung und Unschädlichkeit vorthellhaft unterscheiden. Die Wirkung soll aber nur von kurzer Dauer sein (*Zoltan v. Vámosy* und *B. Fenyressy*, Therap. Monatsh. 1897).